

Aus dem Institut für Parasitologie und Parasitäre Krankheiten
der Tiere
der Justus Liebig-Universität Gießen
Direktor: Professor Dr. G. Lämmle

Chemotherapeutische Untersuchungen an der *Schistosoma mansoni*-Infektion der *Mastomys natalensis* (SMITH, 1834)

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
bei der Veterinärmedizinischen Fakultät
der Justus Liebig-Universität Gießen

Eingereicht von
Gábor Petrányi
Tierarzt aus Budapest/Ungarn

Gießen 1969
—

Aus dem Institut für Parasitologie und Parasitäre Krankheiten
der Tiere
der Justus Liebig-Universität Gießen
Direktor: Professor Dr. G. Lämmler

Chemotherapeutische Untersuchungen an der *Schistosoma mansoni*-Infektion der *Mastomys natalensis* (SMITH, 1834)

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
bei der Veterinärmedizinischen Fakultät
der Justus Liebig-Universität Gießen

Eingereicht von
Gábor Petrányi
Tierarzt aus Budapest/Ungarn

Gießen 1969

Mit Genehmigung der Veterinärmedizinischen Fakultät in Gießen

Dekan: Professor Dr. H. Tillmann



Berichterstatter: Professor Dr. G. LÄMMLER

Tag der mündlichen Prüfung: 3. Juli 1969

Herrn Professor Dr. G. LÄMMLER

danke ich recht herzlich für die Über-
lassung des Themas und die mir jeder-
zeit gewährte Unterstützung bei der
Durchführung der Arbeit.

Inhaltsverzeichnis

	Seite
I. Einleitung, Problemstellung und Schrifttum	4
II. Eigene Untersuchungen	9
A. Material und Methode	9
1) Chemotherapeutika	9
2) Parasit und Zwischenwirt	10
a) Schneckenhaltung und Zucht	12
b) Gewinnung des Infektionsmaterials	14
3) Versuchstier	16
a) Haltung und Züchtung	16
b) Infektion und Behandlung	19
c) Sektion und Auswertung der Versuche	20
B. Ergebnisse	21
1) Infektionsergebnisse bei den Kontrolltieren	21
2) Ergebnisse der Therapieversuche	23
III. Diskussion und vergleichende Beurteilung der Ergebnisse	37
IV. Zusammenfassung	59
V. Literaturverzeichnis	61

I. EINLEITUNG, PROBLEMSTELLUNG UND SCHRIFTTUM

Die Bilharziose oder Schistosomiasis ist eine der wichtigsten Wurmkrankheiten des Menschen. Nach einer Schätzung der Weltgesundheitsorganisation aus dem Jahre 1965¹⁾ beläuft sich die Zahl der infizierten Menschen auf 180-200 Millionen. Neben den am häufigsten beim Menschen vorkommenden Erregern Schistosoma mansoni, Schistosoma haematobium und Schistosoma japonicum gibt es noch eine Reihe anderer Schistosomenarten, wie Schistosoma bovis, Schistosoma rodhaini, Schistosoma spindale, Schistosoma nasalis, Schistosoma indicum, Schistosoma suis und Schistosoma mattheei, sowie Ornithobilharzia und Bilharziella-Arten, die als Erreger tierischer Helminthosen bekannt sind. Auf Grund dieser Befallshäufigkeit sind die durch Bilharzien bei Menschen und Tieren hervorgerufenen gesundheitlichen bzw. wirtschaftlichen Schäden beträchtlich und in zahlreichen tropischen und subtropischen Gebieten von außerordentlicher Bedeutung.

In den vergangenen Jahren hat es daher nicht an Versuchen gefehlt, diese in einigen Erdteilen weitverbreitete Helminthose wirksam zu bekämpfen. Eine wichtige Voraussetzung für die Entwicklung geeigneter Bekämpfungsmaßnahmen sind jedoch Grundlagenforschungen im Laboratorium, unter anderem auf dem Gebiet der Biologie und Physiologie der Parasiten, Studien über das Wirt-Parasit-Verhältnis sowie

¹⁾ Wld. Hlth. Org. Techn. Rep. Ser. 299 (1965)

insbesondere experimentell-chemotherapeutische Untersuchungen mit dem Ziel, neue, hochwirksame schistosomizide Substanzen zu entwickeln. Auf die Problematik chemotherapeutischer Screeningversuche im Laboratorium im Rahmen der experimentellen Bilharzioseforschung sowie auf die Möglichkeit unterschiedlicher Ergebnisse bei Verwendung der gleichen Präparate und Parasiten, aber bei verschiedenen Versuchstieren, haben STANDEN (1963), LÄMMLER (1964, 1968), LÄMMLER et al. (1968 b) und zahlreiche andere Autoren hingewiesen.

Hinsichtlich der experimentellen Chemotherapie bei Schistosoma mansoni sollen hier nur einige Aspekte wiederholt werden:

Zur experimentellen Erzeugung eines Helminthenbefalles unter Laboratoriumsbedingungen sind zunächst geeignete Versuchstiere erforderlich. Diese Modell-Endwirte müssen mehrere Bedingungen erfüllen, von denen es abhängt, inwieweit sie für einen bestimmten Modellversuch herangezogen werden können:

- a) Gute Empfänglichkeit für die in Frage kommenden Helminthen und eine ausreichende Widerstandsfähigkeit gegen den Befall mit adulten, eiausscheidenden Würmern über eine größere Zeitspanne;
- b) Geeignete Größe, einfache Haltung und leichte Züchtbarkeit der Tiere unter Laboratoriumsbedingungen, da hiermit die Wirtschaftlichkeit des Modellversuches in engem Zusammenhang steht;

- c) Möglichst gleichartige Krankheitssymptome und pathologische Veränderungen wie bei dem natürlichen Endwirt;
- d) Annähernd übereinstimmende Wirkung der Anthelminthika im Modellversuch und bei den natürlich infizierten Endwirten.

Dies sind einige wesentliche der zu berücksichtigenden Faktoren, bei denen die Reihenfolge nicht unbedingt mit der Vorrangigkeit der einzelnen Punkte übereinstimmen muß.

Wenn man rückblickend die Anfänge der experimentellen Tierversuche mit Schistosoma mansoni verfolgt, so war es 1932 CHING LIU, der zum ersten Mal Hunde und Mäuse experimentell infizierte. Es folgten dann auch bald chemotherapeutische Versuche von OESTERLIN und KRAINICK (1934). KIKUTH nahm erstmals 1932 neben Mäusen auch Affen als Modell-Endwirte in Versuch. Schließlich führte OKPALA (1959) den Goldhamster für chemotherapeutische Screeningversuche ein. Seit diesen ersten Untersuchungen an den oben genannten Laboratoriumstieren sind Tausende von Verbindungen in chemotherapeutischen Reihenversuchen auf ihre Wirksamkeit gegen Schistosomen geprüft und einige Präparate nach gründlicher klinischer Prüfung auch in die Bilharzioetherapie des Menschen eingeführt worden.

Es zeigte sich aber sehr bald, daß manche der neu entwickelten Präparate große Unterschiede in ihrer Wirksamkeit gegenüber Schistosoma mansoni in Versuchen bei Mäu-

sen, Hamstern und Affen sowie bei der abschließenden klinischen Prüfung beim Menschen aufwiesen. Diese Beobachtung läßt sich insbesondere an den Beispielen MIRASAN (GÖNNERT, 1956) und S 688 (LÄMMLER, 1958) veranschaulichen. Beide Präparate zeigten gegen Schistosoma mansoni eine ausgezeichnete Wirkung in Mäuseversuchen, versagten jedoch völlig bei Hamstern und hatten entweder keine oder eine nur unbefriedigende Wirkung bei Affen und beim Menschen. Andererseits sind Antimonpräparate wie Brechweinstein und TWSb-Friedheim (ASTIBAN) bei Goldhamstern, Affen und auch bei Menschen relativ gut, bei Mäusen dagegen nicht ganz befriedigend wirksam.

Diese Beispiele zeigen, daß man sich bei der Beurteilung der chemotherapeutischen Wirksamkeit eines Präparates nicht allein mit den im Screening an dem bewährten Modellendwirt, der Albinomaus erzielten Ergebnissen zufrieden geben kann. Hierzu sind vielmehr noch Prüfungen bei Goldhamstern und Affen zweckmäßig und notwendig, obgleich diese Versuchstiere aus verschiedenen und bekannten Gründen kaum einen so geeigneten Endwirt für Schistosoma mansoni-Versuche darstellen wie die Maus.

Die unerläßliche Bedingung, Modellinfektionen für Primär- und Sekundär-Screening möglichst mit verschiedenen Versuchstieren aufzubauen, macht es daher notwendig, ständig auf der Suche nach neuen Laboratoriumstieren zu sein, die als Modell-Endwirte für Schistosoma mansoni besser geeignet und evtl. auch in der Lage sind, das eine oder an-

dere bisher verwendete und nicht ganz befriedigende Versuchstier zu ersetzen.

Der Nager Mastomys natalensis (Smith, 1834), im Englischen auch "multimammate mouse" genannt und in Süd-Afrika beheimatet, war in letzter Zeit häufig Objekt von Untersuchungen, welche sich mit seiner Eignung als Versuchstier in der experimentellen Helminthologie beschäftigten (SCHWETZ, 1955; PITCHFORD und VISSER, 1962; SMITHERS und TERRY, 1965; TEXDORF, 1967; ZAHNER, 1967; LÄMMLER et al., 1968 a,b). Die gute Empfänglichkeit dieses Nagetieres für Schistosoma mansoni wurde zuerst von SCHWETZ (1955) festgestellt und danach von mehreren Autoren bestätigt.

Aufgrund der bisherigen Kenntnisse und Erfahrungen erschien es notwendig, die Eignung von Mastomys natalensis als Versuchstier für die experimentelle Chemotherapie der Bilharziose zu überprüfen. Zu diesem Zwecke wurden die wichtigsten schistosomiziden Substanzen aus verschiedenen Verbindungsklassen, die sich in der Vergangenheit in experimentellen Untersuchungen im Laboratorium oder in klinischen Versuchen am Menschen als wirksam erwiesen haben (siehe LÄMMLER, 1958, 1964, 1968; STANDEN, 1963; BERBERIAN et al., 1964, 1967 a,b; PELLEGRINO und FARIA, 1965; Wld. Hlth.Org.techn.Rep.Ser., 1966; PELLEGRINO und NAFTALE KATZ, 1968), auf ihre chemotherapeutische Wirksamkeit an der Schistosoma mansoni-Infektion der Mastomys natalensis untersucht und die Ergebnisse mit entsprechenden bisher publizierten Befunden bei der Schistosoma mansoni-Infektion der Maus und des Goldhamsters verglichen.

II. EIGENE UNTERSUCHUNGEN

A. Material und Methode

1) Chemotherapeutika

a) Antimonpräparate

Brechweinstein, Kalium-antimonyltartrat.

E. Merck AG.

ASTIBAN-Säure, Antimon-dimercapto-succinat.

F. Hoffmann-La Roche & Co. AG.

b) Antimonfreie Präparate

MIRACIL D (NILODIN, TIXANTHON, Lucanthone hydrochlorid), 1- [(2-Diäthylaminoäthyl)-amino]-4-methyl thioxanthon-hydrochlorid.

Farbenfabriken Bayer AG.

HYCANTHONE-Base, 1- [(2-Diäthylaminoäthyl)-amino]-4-hydroxy-methyl thioxanthon.

Sterling-Winthrop Research Institute.

S 616-Hoechst, 4-Chlor-[(2-Diäthylaminoäthyl)-amino]-1,3,5-trimethyl-benzol.

Farbwerke Hoechst AG.

S 683-Hoechst, 1-(3-Chlor-4-methyl-phenyl)-piperazin.

Farbwerke Hoechst AG.

S 688-Hoechst, Maleinsäure-mono-4-(3-chlor-4-methyl-phenyl)-piperazid.

Farbwerke Hoechst AG.

S 201-Hoechst, Bis-(2-carbhydrazido-äthyl)-sulfon.

Farbwerke Hoechst AG.

MIRASAN, 2-Chlor-4-[(2-diäthylaminoäthyl)-amino]-
toluol.

Farbenfabriken Bayer AG.

Niridazole (AMBILHAR, Ciba 32644-Ba)

1-(5-Nitro-2-thiazolyl)-2-imidazolidinon.

Ciba AG.

TAC, Bis-pararosanilin-embonat.

Parke, Davis & Co.

Dehydroemetin (DHE HCl)

2,3-Dehydrometin hydrochlorid.

F. Hoffmann-La Roche & Co. AG.

2) Parasit und Zwischenwirt

Für die vorliegenden Untersuchungen wurde dem Institut eine größere Anzahl Schnecken der Species Biomphalaria glabrata (Australorbis glabratus), die mit dem auf Albino-mäuse adaptierten "Liberia-Stamm" von Schistosoma mansoni infiziert waren, vom Parasitologischen Institut der Farbwerke Hoechst AG., Frankfurt/M.-Höchst, freundlicherweise zur Verfügung gestellt. Mit aus diesen Schnecken gewonnenen Cercarien wurden 50 Mastomys natalensis, die als Stamm-tiere für den weiteren Versuchsaufbau dienten, mit je etwa 120 Cercarien pro Tier subkutan infiziert.

Weiterhin werden im Gießener Parasitologischen Institut seit einiger Zeit zwei südamerikanische Schneckenstämme

der Species Biomphalaria glabrata als Zwischenwirt für Schistosoma mansoni gehalten, und zwar ein pigmentierter brauner Wildtyp und ein roter Albinostamm. Der Albinostamm ist hinsichtlich seines Fehlens von Pigmenten seit vielen Generationen konstant. Bei den pigmentierten Schnecken, die eine schwarz-braune Grundfarbe haben, traten dagegen im Verlauf der Zucht in der Vergangenheit immer wieder Exemplare auf, die durch mangelhafte Pigmentierung Anzeichen von Albinismus aufwiesen.

In den bisher veröffentlichten experimentellen Arbeiten mit Schistosoma mansoni wurden bisher fast ausschließlich pigmentierte Schnecken zur Cercariengewinnung verwendet, sei es zur Erforschung des Wirt-Parasit-Verhältnisses oder auch bei chemotherapeutischen Tierexperimenten. Die einzige dem Verfasser bekannte Ausnahme sind die Untersuchungen von CHEEWER (1965), der einen von NEWTON (1955) herausgezüchteten Albinostamm von Biomphalaria glabrata zu experimentellen Versuchen verwendete.

Aus bekannten Gründen ist man bei experimentellen Tierversuchen bestrebt, genetisch homogenes Material zu verwenden. Steht daher als Zwischenwirt für Schistosoma mansoni ein Albino-Schneckenstamm zur Verfügung, und nimmt man an, daß dieser Stamm genetisch einheitlicher ist als ein Wildtyp-Stamm, so erhebt sich die Frage, ob man nicht einen solchen Stamm allgemein zu Versuchen verwenden sollte. NEWTON wies 1954 darauf hin, daß sich der Albinismus zum Studium einiger spezieller Probleme des Parasit-Zwi-

schenwirt-Verhältnisses besonders eignet. Diesen Überlegungen folgend, wurde in den nachstehenden Versuchen zur Gewinnung von Infektionsmaterial nur der Albino-Schneckenstamm verwendet.

a) Schneckenhaltung und Zucht

Um einen kontinuierlichen Versuchsablauf sichern zu können, war es notwendig, eine große Anzahl Schnecken von Biomphalaria glabrata zu züchten. Das ständige Vorhandensein einer größeren Anzahl infizierter Zwischenwirte sollte es ermöglichen, jederzeit junge, zur Infektion geeignete Mastomys natalensis infizieren zu können.

Hierfür wurden zwei vollklimatisierte Aquarienräume benutzt, der eine mit einer Lufttemperatur um 23°C, der andere um 28°C bei einer relativen Luftfeuchtigkeit von 70-80 %. Die Zucht der Schnecken erfolgte in Vollglasaquarien mit jeweils 10 Liter Inhalt. Alle Behälter enthielten einen Bodenbelag aus Flußsand und eine mit der Belüftung gekoppelte Wasserfilteranlage (Nylonwatte). Für die Beleuchtung sorgten 40 W Leuchtröhren, die 35 cm über den Aquarien befestigt waren. Es wurde abgestandenes Leitungswasser verwendet, das in größeren Plastikbehältern gespeichert worden war. Um eine unnötige Wasserverdunstung zu vermeiden, wurden alle Aquarien mit Glasplatten abgedeckt. Die Becken für die infizierten Schnecken wurden mit einer Cryptocoryne-Art bepflanzt; die Zuchtbecken dagegen enthielten keine Pflanzen. Zur Verhinderung des immer wieder auftretenden Befalles der Schnecken mit Chetogaster spp.

(Oligochaeta) wurden alle Aquarien mit 2 bis 3 Guppy-Jungfischen besetzt. Diese kleinen Fische befreiten die Schnecken von den Würmern, indem sie diese abzupften, ohne dabei die Schnecken zu belästigen, wie es bei adulten Fischen dagegen häufig der Fall war. Nach den Beobachtungen von BACKLUND (1949), KHALIL (1961) und BORAY (1964) leben beide Tiere (Schnecke-Chetogaster) in einer Art Symbiose miteinander. Dadurch, daß die Würmer Miracidien fressen, gewähren sie den Schnecken eine biologische Abwehr gegenüber dem Trematodenbefall.

Die Schnecken wurden mit einer Mischung von Fischfutter (Tetra Min), Hafertrockenschleim (Milupa) und getrockneten Salatblättern gefüttert.

Die Züchtung der Schnecken erfolgte nach folgender Methode: In 10 Liter-Aquarien mit dem bereits erwähnten Zubehör wurden jeweils 4 adulte Zuchtschnecken gehalten. Diese wurden wöchentlich in frisch eingerichtete Becken umgesetzt, um dort abzulaichen. In den von Elterntieren geräumten Aquarien schlüpften dann die jungen Schnecken aus, die sich durch weitgehend gleiches Alter und gleiche Größe auszeichneten.

Da die Größe des Vermehrungspotentials von vielen Faktoren, insbesondere optimalen Umweltbedingungen bestimmt wird, wurde nach der oben genannten Methode, von Juli bis Dezember 1968, die Legeleistung von 20 in 5 Aquarien befindlichen Schnecken versuchsweise 5 Monate lang verfolgt. Alle 8 Tage wurde die Zahl der neu gelegten Laichballen

und die Zahl der Eier per Laichballen mit Hilfe einer Lupe ermittelt. Hierbei wurde folgende Vermehrungsleistung registriert (Mittelwert aus 20 Einzelwerten):

Jede Schnecke legte in 175 Tagen 13816 Eier.

Die wöchentliche Legeleistung von 4 Schnecken in einem 10 Liter-Aquarium betrug 2475 Eier. Im Einzelnen wurden folgende Leistungen registriert:

1,7 Laichballen je Schnecke und Tag;

52 Eier je Laichballen;

88 Eier je Schnecke und Tag.

Es ist bemerkenswert, daß in den letzten Wochen des Versuchs immer mehr Laichballen gelegt wurden, die nur aus einer trüben Masse mit meist nur wenigen oder keinen Eizellen bestanden. Diese Erscheinung, begleitet von einer allgemeinen Abnahme der Laichtätigkeit, dürfte das äußere Zeichen eines erschöpften Vermehrungspotentials darstellen.

Die Schnecken wurden bei einer Größe von 8 mm in Versuch genommen und erreichten innerhalb von 5 Monaten 26 mm (24-29 mm). Da diese Untersuchungen nur an Albino-Schnecken durchgeführt wurden und keine entsprechenden Befunde mit pigmentierten Schnecken unter den gleichen Bedingungen vorliegen, sind die oben erzielten Resultate nur unter Vorbehalt mit anderen Ergebnissen vergleichbar.

b) Gewinnung des Infektionsmaterials

Die in der vorliegenden Versuchsreihe verwendete Gesamt-

zahl von 800 Biomphalaria glabrata, 6-9 mm, wurde in Gruppen von 60 Schnecken infiziert und gehalten. Zur Infektion einer Gruppe wurden 1-2 Mastomys natalensis, die mehr als 60 Tage zuvor mit 120 Cercarien s.c. infiziert worden waren, mit Chloroform getötet. Danach wurden die Darmschlingen entnommen und in einer Petrischale in Kleinststücke geschnitten. Der so gewonnene Darmbrei wurde mit physiologischer Kochsalzlösung aufgeegossen, durchgeseibt und zwei- bis dreimal sedimentiert.

Eine 20 x 13 cm große Glaswanne wurde 1 bis 2 cm hoch mit auf 30°C erwärmtem Leitungswasser gefüllt. Die vorher in physiologischer Kochsalzlösung sedimentierte Eisuspension von Schistosoma mansoni wurde zugegeben und mit einer 100 W Glühbirne beleuchtet. Nach 30-40 Minuten war die Mehrzahl der Miracidien geschlüpft und die oben genannte Zahl von ca. 60 Schnecken konnte dazugegeben werden. Die Zahl der Miracidien pro Schnecke wurde nicht genau bestimmt.

Die infizierten Schnecken wurden in einem neu eingerichteten Aquarium bei einer Temperatur von 28°C untergebracht. 30 Tage post infectionem betrug die Sterblichkeitsrate der Schnecken bei der vorher genannten, nicht allzu arbeitsaufwendigen Infektionsmethode maximal 20-25 %.

Nach 30-32tägiger Reifezeit wurden die Cercarien zum Ausschwärmen gebracht. Zu diesem Zweck wurden die Schnecken in einen Glaszylinder von 8 cm Durchmesser und 10 cm Höhe mit 45-50 ml Wasser gesetzt. Das Glasgefäß wurde mit einer 100 W Glühbirne beleuchtet, deren Abstand vom Gefäß so

bemessen war, daß die Wassertemperatur 30°C nicht überstieg. Nach einer Stunde wurden die Schnecken entfernt und die Cercariensuspension durch eine Müllergaze gesiebt.

Um die Suspensionsdichte feststellen zu können, wurden hiervon nach gründlichem Schütteln jeweils 0,2 ml entnommen und in ein kleines Glasgefäß, das einige Tropfen Formalin enthielt, gegeben. Aufgrund des konvexen Bodens in diesem Gefäß sammelten sich die abgetöteten Cercarien rund um die Randbezirke des Gefäßes an. So war es möglich, die Cercarien mit Hilfe eines Binokulars sicher und genau auszuzählen.

Es wurde großer Wert darauf gelegt, einen möglichst genauen Mittelwert der jeweiligen Cercariensuspensionsdichte zu ermitteln. Zu diesem Zweck wurden von jeder Suspension mindestens 5-6 Proben entnommen. Bei den 16 Cercariensuspensionen, die zum Versuch verwendet worden waren, befanden sich durchschnittlich 65 Cercarien in 0,2 ml Wasser.

3) Versuchstier

a) Zucht und Haltung

Seit 1966 wird im Gießener Parasitologischen Institut der aus Afrika stammende Nager Mastomys natalensis (Smith, 1834) gehalten und gezüchtet.

Mehrere Autoren befaßten sich mit der Handhabung dieses Tieres unter Laboratoriumsbedingungen, deren Ansichten von TEXDORF (1967) zusammengefaßt wurden. TEXDORF selbst

stellte fest, daß Mastomys natalensis zwar ohne größere Gewaltanwendung zu handhaben ist, jedoch ständig in Alarmbereitschaft zu sein scheint, sehr aggressiv ist und "schnell" und ohne Grund" beißt.

Im Zusammenhang mit den vorliegenden Untersuchungen bestand Gelegenheit, während der 8-monatigen Versuchsdauer über 950 Mastomys natalensis zu beobachten und einige Erfahrungen zu sammeln.

Die seit etwa 2 1/2 Jahren im Institut gezüchtete Population von Mastomys natalensis zeigte ein gutes Anpassungsvermögen an die Laboratoriumsbedingungen. Eines der wichtigsten Kriterien ist dabei die Züchtbarkeit der Tiere. Hier zeigt sich, daß sich die in MAKROLON-Käfigen gehaltenen Mastomys natalensis trotz relativ starker Licht- und Lärmeinflüsse verhältnismäßig gut vermehren (siehe auch LÄMMLER et al., 1968 a).

Die Aggressivität der Tiere ließ im Laufe der Zeit merklich nach. Die von TEXDORF beobachtete Bissigkeit der Tiere beruht vielleicht auf einer in den Käfig verlegten Platzverteidigungshandlung, bei der die Tiere eine ausgeprägte Drohgebärde zeigen und Warntöne von sich geben; häufig wurde auch lautes Zähnewetzen beobachtet.

Eine größere Neigung zum Flüchten konnte im Gegensatz zu früher nicht mehr beobachtet werden. Springt ein Tier trotzdem aus dem Käfig, so kann man es innerhalb einer 5 bis 10 Sekunden lang andauernden Orientierungszeit, in der sich das Tier still verhält, einfangen. Gelingt das nicht,

bringt sich das Tier mit steigender Geschwindigkeit in Sicherheit.

Es ist erwähnenswert, daß die Tiere noch im Jahre 1967 bei schnellem und verhältnismäßig festem Zufassen häufig an Schockwirkungen starben. Diese Erscheinung konnte in den Jahren 1968/1969 immer weniger beobachtet werden.

Während der gesamten Versuchsdauer mußte ungefähr 6650 mal ein Tier aus einem Käfig genommen werden, um infiziert, mit einer Ohrenmarke gekennzeichnet und behandelt zu werden. Dazu wurden die Tiere mit einer Kornzange an der Schwanzwurzel angefaßt und auf einen Käfigdeckel gelegt. Die Tiere beugten sich im allgemeinen blitzschnell zu dem festgehaltenen Körperteil und versuchten sich durch fortwährendes Beißen in die Zange zu befreien. In dieser Situation ist es mit etwas Geschicklichkeit ohne weiteres möglich, die Tiere mit der bloßen Hand an der Nackenhaut festzuhalten und mit dem kleinen Finger den Körper durch Andrücken des Schwanzes zum Handteller in gestreckter Haltung zu fixieren. Bei der Anwendung dieser, bei Mäusen und Ratten gängigen Fixiermethode, wurde der Verfasser nur dreimal gebissen.

Für die nachstehenden Untersuchungen wurden die Mastomys in Gruppen zu 30 Tieren 58-59 Tage lang in 45 x 30 x 18 cm großen Blechkästen gehalten. Das Verhältnis zwischen weiblichen und männlichen Mastomys betrug 1:1. Vor der am 60. Tag beginnenden Behandlung wurden die Tiere gewogen, mit Kleintierohrmarken versehen (Hauptner) und in Gruppen zu

10 Tieren in MAKROLON-Käfigen, Typ II, untergebracht. Bei den ersten 100 infizierten Mastomys wurde am Ende der Präpatenz eine orientierende Kotuntersuchung auf Eier von Schistosoma mansonii durchgeführt. Nachdem es feststand, daß die Infektion 100%ig anging, wurde vor der Behandlung auf weitere Kotuntersuchungen verzichtet.

In allen Käfigen wurde als Einstreu Sägespäne verwendet, die zweimal wöchentlich erneuert wurden. Die Tiere erhielten ein Goldhamsterfütter der Fa. Schmitt, Frankfurt/M.-Sindlingen. Trinkwasser wurde in Trinkflaschen ad lib. verabreicht. Der Raum, in dem die Tiere gehalten wurden, hatte eine Temperatur zwischen 21-24°C.

b) Infektion und Behandlung

Im Verlauf des Versuches wurden insgesamt 982 ca. 6-8 Wochen alte Mastomys natalensis mit Schistosoma mansonii infiziert. Die Infektion erfolgte mit Hilfe einer Sicherheits-spritze subkutan in eine in der Rückenhaut gebildeten Falte. Die Stärke der Infektion betrug 100 Cercarien pro Mastomys. Die jeweils verwendeten Suspensionen waren nicht älter als 3 Stunden (OLIVIERI, 1966).

Die Behandlung erfolgte an 5 aufeinanderfolgenden Tagen, vom 60. bis 64. Tag post infectionem, nachmittags zwischen 15 und 18 Uhr. Die zu prüfenden Präparate wurden oral mit der Schlundsonde oder subkutan mit einer 0,5 oder 1,0 ml Tuberkulinspritze verabreicht. Stark gewebereizende Mittel, wie Brechweinstein, wurden, insbesondere bei der Applika-

tion der höheren Konzentrationen, täglich abwechselnd in die beiden Kniefalten und unter die Rückenhaut injiziert. Dabei zeigte sich, daß die Tiere die oben genannten Präparate bei subkutaner Applikation in die Kniefalte besser vertrugen als im Nacken oder unter der Rückenhaut.

d) Sektion und Auswertung der Versuche

Die Sektion der Versuchstiere wurde 90 Tage post infectionem (28-30 Tage nach Behandlungsbeginn) durchgeführt. Dazu wurden die Tiere einzeln mit Chloroform getötet und gewogen. Die Bauchhöhle wurde geöffnet und die Pfortader freigelegt. Mit einer feinen Pinzette wurden die Pfortader durch Anritzen der Gefäßwand geöffnet und die mit dem Blut ausgespülten Würmer in einer Petrischale gesammelt. Um das Auffinden der ausgeschwemmten Würmer zu erleichtern, wurde das ausströmende Blut mit saugfähigen "Kleenex"-Tüchern sofort aufgesaugt. Nachdem die Tiere ausgeblutet waren, wurden das vom Darm getrennte Gekröse und die Leber unter einem 17 x 14 cm großen Plexiglaskompressorium gequetscht und die Würmer unter einem Binokular nach Fundort und Geschlecht getrennt ausgezählt.

Von jedem Tier der Versuchsgruppen wurden zwei Kotbällchen aus dem Enddarm entnommen, die Gesamtkotmenge gewogen und ein quantitativer Nachweis auf Schistosomeneier mit Hilfe des Telemann-Anreicherungsverfahrens durchgeführt. In einer speziell präparierten Petrischale (mit liniertem flachen Boden) wurde schließlich die Gesamtzahl der Schistosomeneier ermittelt und auf 1 g Kot umgerechnet.

Die schistosomizide Wirksamkeit (in %) der einzelnen Präparate und Dosierungen wurde analog dem "Controlled Test" festgelegt durch Berechnung der Reduktion des Durchschnitts-Wurmbefalles in den behandelten Versuchsgruppen im Vergleich zu den zugehörigen unbehandelten Kontrollgruppen.

Die Reduktion der Eiausscheidung wurde durch Vergleich der Eizahlen pro g Kot in den behandelten bzw. Kontrollgruppen am Tage der Sektion errechnet.

Als Dosis curativa minima pro kg Körpergewicht (Dos. cur. min./kg) wurde diejenige Dosis der einzelnen Präparate festgelegt, durch deren Verabreichung eine mindestens 95 % Wirkung d.h. Reduktion und Abtötung der Würmer erzielt werden konnte.

Diejenige Dosis der Chemotherapeutika, die eine mindestens 95%ige Reduktion der Eiausscheidung zur Folge hatte, wurde als Dosis effektiva minima/kg Körpergewicht (Dos. effekt. min./kg) festgelegt.

B. Ergebnisse

1) Infektionsergebnisse bei den Kontrolltieren

Für die Auswertung der Therapieversuche wurde den 16 mit verschiedenen Cercariensuspensionen von Schistosoma mansoni infizierten Versuchsgruppen jeweils eine infizierte, unbehandelte Kontrollgruppe von 10 Tieren beigelegt. Die

Sektion dieser Tiere erfolgte ebenfalls 90 Tage post infectionem, gleichzeitig mit den behandelten Tieren. Von 161 infizierten Mastomys starben innerhalb der Versuchsdauer insgesamt 33 Tiere (20,4 %); davon konnten 20 Tiere wegen Kannibalismus nicht mehr ausgewertet werden. Bei den 141 für die quantitative Auswertung noch zur Verfügung stehenden infizierten Kontrolltieren wurde eine durchschnittliche Ansitzrate von 50,8 Würmern pro Tier (50,8 % der verabreichten Cercarien) ermittelt.

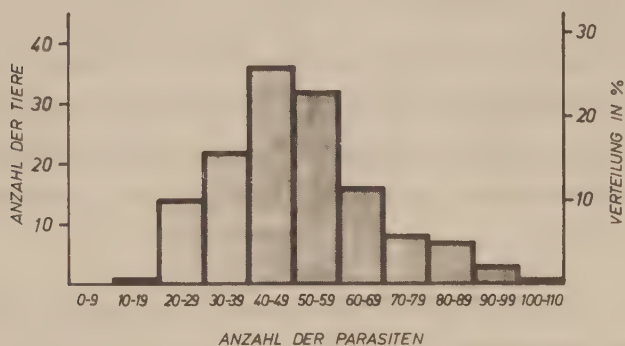


Abb. 1: Parasitenbefall der Kontrolltiere (Verteilung bei 141, mit 16 verschiedenen Cercariensuspensionen infizierten Mastomys natalensis. Infektion: 100 Cercarien/Tier s.c., Sektion: 90 Tage p.i.)

Abbildung 1 zeigt die Verteilung der Ansitzrate bei 141 Tieren. Hierbei ist zu berücksichtigen, daß von 141 Tieren jeweils nur 9 mit derselben Cercariensuspension infiziert worden sind. Alle infizierten Kontrolltiere wurden positiv. Die gute Empfänglichkeit der Mastomys für Schistosoma man-

soni wird dadurch deutlich, daß nur ein einziges der ausgewerteten Kontrolltiere mit weniger als 20 (17) geschlechtsreifen Würmern befallen war (0,7 %). 36 Tiere (25,6 %) hatten einen Befall zwischen 20-39 Würmern. Besonders deutlich heben sich die Gruppen mit einem Befall zwischen 40 und 59 Würmern ab. Zu diesen beiden Gruppen gehörten mit 68 Tieren 48,9 % der Kontrolltiere. Eine Befallsstärke zwischen 60 und 79 Würmer zeigten mit wieder abfallender Tendenz nur noch 24 Tiere (17,0 %). 10 Tiere (7,1 %) wiesen einen Befall zwischen 80 und 99 Würmern auf, und eine Ma-stomys natalensis (0,7 %) wies über 100 Parasiten auf.

Die Befallsstärke der Infektionsgruppen ist in Tabelle I zusammengefaßt. Bei den einzelnen Gruppen variierte der Durchschnittsbefall zwischen 32,1 und 69,9 Würmern. Der mittlere Fehler des Mittelwertes schwankte zwischen $\pm 2,4$ und $\pm 9,5$.

Die Anzahl der Schistosomeneier am Tage der Sektion betrug durchschnittlich 98 Eier pro Gramm Kot. Der Wert war aber bei den 16 Kontrollgruppen großen Schwankungen unterworfen und variierte zwischen 25 und 200 Eier pro Gramm Kot.

2) Ergebnisse der Therapieveruche

Im Rahmen der experimentell-chemotherapeutischen Untersuchungen konnten im einzelnen die nachfolgend zusammengefaßten Ergebnisse erzielt werden.

a) Antimonpräparate

Brechweinstein (Tabelle II, Versuch Nr. 1, 2, 3, 30):

Das Präparat wurde in wässriger Lösung in 4 verschiedenen Dosierungen, 5 x 5, 10, 15 und 5 x 30 mg/kg subkutan verabreicht. Die beiden niedrigen Dosierungen hatten keine Reduktion der Wurmzahl im Vergleich zur infizierten Kontrollgruppe zur Folge. Wohl aber ging die Anzahl der Schistosomeneier/g Kot um 15 bzw. 85 % zurück. 5 x 15 mg/kg bewirkten einen 10,1%igen Rückgang des Wurmbefalls und eine vollständige Beseitigung der Eiausscheidung im Kot. Nach Verabreichung einer Dosis von 5 x 30 mg/kg wurde die Anzahl der Würmer um 91,2 %, die der Eier im Kot ebenfalls um 100 % reduziert. Bei der Dosis von 5 x 30 mg/kg war das Allgemeinbefinden der Tiere erheblich gestört; es starben 5 von 10 Tieren in den ersten 5 Tagen nach der Behandlung.

ASTIBAN-Säure (Tabelle II, Versuch Nr. 9, 10, 11, 59, 67):

Das Präparat wurde in öligiger Suspension in 6 verschiedenen Dosierungen, 5 x 100, 200, 300, 400, 500 und 5 x 600 mg/kg subkutan appliziert. Die Wirksamkeit des Präparats auf Würmer betrug bei 100, 200 und 300 mg/kg Körpergewicht jeweils 9,1, 4,4 und 20,3 %, während die Zahl der Eier pro Gramm Kot um 38,9, 44,6 und 63,9 % reduziert wurde. Bei der subkutanen Applikation von 5 x 400 und 500 mg/kg ging die Zahl der Würmer um 24,2 und 80,2 % zurück, und der Rückgang der Eizahl pro Gramm Kot betrug 87,9 und 88,1 %. Eine Dosis von 5 x 600 mg/kg überlebten nur 2 von 10 Tieren; das Ergebnis dieses Versuches konnte deshalb nicht berücksichtigt

werden.

b) Antimonfreie Präparate

MIRACIL D (Tabelle II, Versuch Nr. 64, 65, 4, 5, 7):

Das Präparat wurde in wässriger Lösung in 5 verschiedenen Dosierungen, 5 x 10, 20, 40, 80 und 5 x 160 mg/kg oral appliziert. Nach Verabreichung einer Dosis von 5 x 10, 20 und 5 x 40 mg/kg wurde ein Rückgang des Wurmbefalls um 36,1, 44,4 und 94,9 % registriert. Die Anzahl der Eier pro Gramm Kot ging um 40,0, 90,1 und 100 % zurück. Mit einer Dosis von 5 x 80 und 5 x 160 mg/kg wurden 99,9 und 100 % der Würmer abgetötet. In beiden Fällen konnten im Kot keine Schistosomeneier mehr gefunden werden.

HYCANTHONE-Base (Tabelle II, Versuch Nr. 62, 63, 18, 17 und 15):

Das Präparat wurde in Tylose suspendiert in 5 verschiedenen Dosierungen oral verabreicht. Nach Applikation einer Dosis von 5 x 6,25 und 5 x 12,50 mg/kg verringerte sich die Zahl der Würmer um jeweils 40,9 und 73,4 % und die Anzahl der Eier pro Gramm Kot um 64 und 96 %. Nach einer Dosis von 5 x 25, 50 und 5 x 100 mg/kg zeigte HYCANTHONE eine 81,2, 98,0 und 100%ige schistosomizide Wirkung. Bei allen drei Dosierungen konnte eine 100%ige Wirkung auf die Eiausscheidung im Kot erzielt werden.

S 201-Hoechst (Tabelle II, Versuch Nr. 6):

Nach Verabreichung des Präparates in einer Dosis von 5 x 2400 mg/kg wurde sowohl im Hinblick auf den Wurmbefall als auch die Eizahl pro Gramm Kot eine 100%ige Wirkung erzielt.

Innerhalb der ersten 7 Tage (vom Behandlungsbeginn an gerechnet) starben jedoch 5 von 10 Tieren. Es ist deshalb anzunehmen, da diese Dosierung über die Dosis tolerata maxima hinausgeht, daß bereits mit einer wesentlich geringeren Dosierung eine 100%ige Wirkung erzielt werden kann.

MIRASAN (Tabelle III, Versuch Nr. 79, 20, 21, 53 und 80):

Das Präparat wurde in wässriger Lösung in 5 verschiedenen Dosierungen oral verabreicht. Dosen von 5 x 10 und 5 x 20 mg/kg reduzierten die Anzahl der Würmer um 21,7 und 69,1 %. Die Anzahl der Eier pro Gramm Kot ging um 74,0 und 79,5 % zurück. Nach Applikation einer Dosis von 5 x 40 mg/kg ging der Wurmbefall um 88,0 % und die Anzahl der Eier um 92,6 % zurück. 5 x 60 und 5 x 80 mg/kg verminderten den Wurmbefall um 92 und 98,2 %. Im Kot konnten keine Schistosomeneier mehr nachgewiesen werden.

S 616-Hoechst (Tabelle III, Versuch Nr. 73, 38, 39, 40 und 74):

Das Präparat wurde in wässriger Lösung in 5 verschiedenen Dosierungen in Versuch genommen und oral appliziert. Verabreicht wurde das Präparat in Dosen von 5 x 5, 10, 20, 40 und 5 x 60 mg/kg. Die Wirksamkeit der Substanz auf den Wurmbefall pro Versuchsgruppe betrug bei den einzelnen Dosierungen 82,8, 81,4, 88,1, 93,0 und 99,7 %. Mit allen fünf Dosierungen konnte die Eiausscheidung im Kot vollständig beseitigt werden.

S 683-Hoechst (Tabelle III, Versuch Nr. 54, 46, 47, 65 und 68):

Das Präparat wurde in wässriger Lösung in 5 verschiedenen

Dosen oral verabreicht. Bei einer Dosierung von 5 x 5 und 5 x 10 mg/kg konnte der Wurmbefall um 2,5 und 49,2 % reduziert werden. Die Zahl der Eier im Kot ging um 81,0 und 96,5 % zurück. Mit Dosen von 5 x 20, 40 und 5 x 60 mg/kg ging die Anzahl der Würmer um 83,3, 93,4 und 99,2 % zurück. Die Eiausscheidung pro Gramm Kot wurde bei diesen drei Dosierungen vollständig beseitigt.

S 688-Hoechst (Tabelle III, Versuch Nr. 23, 24, 25, und 52): Das Präparat wurde in 1 n NaOH gelöst und bei oraler Applikation in 4 verschiedenen Dosierungen verwendet. Nach Verabreichung von 5 x 10 mg/kg ging der Wurmbefall um 16,1 % zurück, bei der Kotuntersuchung konnte gegenüber den Kontrolltieren kein Rückgang in der Anzahl der Eier festgestellt werden. Nach einer Dosis von 5 x 20, 40 und 5 x 60 mg/kg konnte ein 72,7, 91,2 und 99,1%iger Rückgang des Wurmbefalles erzielt werden. Bei der Dosis von 5 x 20 mg/kg wurden 82,7 % weniger Eier im Kot gezählt als bei den Kontrolltieren. Mit 5 x 40 und 5 x 60 mg/kg konnte die Eiausscheidung im Kot vollständig beseitigt werden.

Niridazole (Tabelle IV, Versuch Nr. 54, 12, 13 und 14): Das Präparat wurde in Tylose suspendiert in Dosierungen von 5 x 25, 50, 100 und 5 x 200 mg/kg oral verabreicht. Nach Verabreichung der niedrigsten Dosis von 5 x 25 mg/kg konnte im Vergleich zu den Kontrolltieren kein Rückgang im Wurmbefall beobachtet werden. Die Anzahl der Eier pro Gramm Kot ging aber um 98,2 % zurück. Mit Dosen von 5 x 50, 100 und 5 x 200 mg/kg wurde die Eiausscheidung vollständig

beseitigt. Der Wurmbefall ging nach Verabreichung von 5 x 50 mg/kg 93,2 % zurück und wurde durch Dosen von 5 x 100 und 5 x 200 mg/kg ganz beseitigt. Bei der höchsten Dosis von 5 x 200 mg/kg zeigten mehrere Tiere während der ersten 7 Tage, vom Behandlungsbeginn an gerechnet, verklebte Augen.

Dehydroemetin (Tabelle IV, Versuch Nr. 33, 34 und 35):
Das Präparat wurde in wässriger Lösung in 3 verschiedenen Dosierungen subkutan verabreicht. Keine der Dosen von 5 x 2, 4 und 5 x 8 mg/kg hatte eine Reduktion des Wurmbefalls im Vergleich zu den Kontrolltieren zur Folge. Die Anzahl der Eier pro Gramm Kot ging nur um 22,8, 29,0 und 19,8 % zurück.

Bis-pararosanilin-embonat (Tabelle IV, Versuch Nr. 26, 27 und 28):
Das Präparat wurde in Tylose suspendiert in 3 verschiedenen Dosierungen oral appliziert. Nach Verabreichung von 5 x 400 und 5 x 800 mg/kg konnte keinerlei therapeutische Wirksamkeit beobachtet werden. Nach Applikation von 5 x 1200 mg/kg konnte lediglich ein 63,1%iger Rückgang der Eier pro Gramm Kot festgestellt werden. Die Stärke des Wurmbefalls wurde auch bei dieser Dosis nicht beeinflusst.

T a b e l l e I

Übersicht über den Infektionserfolg und die Verteilung der Würmer
Infektion der Mastomys natalensis (Smith)

Versuch Nr.	Kontrollgruppe zu Versuch Nr.	Anzahl Tiere bei Versuchs-		Miausscheidung EpG
		Beginn	Ende	
8	1- 7	10	10	200
16	9-15	10	9	180
19	17-18	10	10	139
22	20-21	11	11	107
22/a	23-28	10	9	46
29	30-31	10	7	82
32	33-35	10	10	76
37	38-43	10	7	71
44	45-50	10	7	142
51	52-53	10	7	144
56	54-55	10	9	173
57	58-60	10	8	42
61	62-65	10	9	25
66	67-71	10	10	66
72	73-77	10	9	32
78	79-80	10	9	50
Durchschnitt				
pro Gruppe oder Tier		10	8,8	

in den verschiedenen Gefäßgebieten bei der *Schistosoma mansoni* -
834). Infektion: 100 Cercarien subkutan

Anzahl der Würmer bei der Sektion						Durchschnitts-	mFMW.	
Leber	Pfort-	Mesenterial-		Total	Wurmbefall			
	ader	venen						
♂♂	♀♀	♂♂	♀♀	♂♂	♀♀	♂♂♀♀		
4	4	91	99	94	95	387	38,7	+ 4,4
3	3	36	39	104	104	289	32,1	+ 4,0
7	9	34	41	146	146	383	38,3	+ 2,1
5	13	80	80	134	134	456	41,4	+ 4,1
22	18	123	69	95	88	415	46,1	+ 4,9
7	14	51	42	105	103	332	47,4	+ 2,4
33	21	171	78	96	94	493	49,3	+ 3,5
2	7	62	54	92	89	316	45,1	+ 4,2
26	24	136	130	63	56	435	62,1	+ 4,6
39	39	128	98	88	88	480	68,5	+ 6,9
35	22	152	98	71	67	445	49,4	+ 5,1
23	20	154	82	83	77	439	54,8	+ 6,3
22	17	133	70	102	101	445	49,4	+ 3,5
21	17	151	96	208	206	699	69,9	+ 8,1
1	1	95	93	161	160	511	56,7	+ 9,5
3	5	145	157	133	132	575	63,8	+ 7,1
2,0	1,7	12,3	9,4	12,6	12,3		50,8	

T a b e l l e II

Übersicht über die therapeutische Wirksamkeit schistosomizider

natalensis

Versuch Nr.	Präparat	Dosis mg/kg 5 x	Appl.	Anzahl Tiere bei Versuchs- Beginn	Tiere Ende	Eiaus- scheidung EpG	Produkt %
1	Brechwein- stein	5	sc.	10	9	170	15,
2		10	sc.	10	9	38	85,
3		15	sc.	10	8	--	100,
30		30	sc.	10	5	--	100,
9	Astiban- Säure	100	sc.	10	8	110	38,
10		200	sc.	10	10	80	44,
11		300	sc.	10	10	65	63,
67		400	sc.	10	6	8	87,
59		500	sc.	10	5	5	88,
64	Miracil D	10	p.o.	10	10	15	40,
55		20	p.o.	10	8	17	90,
4		40	p.o.	10	5	--	100,
5		80	p.o.	10	9	--	100,
7		160	p.o.	10	8	--	100,
62	Hycantho- ne-Base	6,2	p.o.	10	9	9	64,
63		12,5	p.o.	10	10	1	96,
18		25	p.o.	10	8	--	100,
17		50	p.o.	10	10	--	100,
15		100	p.o.	10	10	--	100,

Substanzen bei der Schistosoma mansoni-Infektion der Mastomys
(Smith, 1834)

Anzahl der Würmer bei der Sektion		Leber		Pfort- ader		Mesenterial- venen		Total	Durchschnitts- Wurmbefall		mFMW. Wirkung	
									Kontr. Beh.		in %	
♂♂	♀♀	♂♂	♀♀	♂♂	♀♀	♂♂	♀♀	♂♂♀♀	Gruppe	Gruppe		
-	2	92	98	120	123	435	38,7	48,3	+ 4,6	--		
1	5	85	85	128	132	436	38,7	48,0	+ 7,6	--		
3	3	67	67	69	70	279	38,7	34,8	+ 8,1	10,1		
-	-	9	8	2	2	21	47,4	4,2	+ 2,3	91,2		
6	6	34	34	77	77	234	32,1	29,2	+ 2,7	9,1		
1	1	40	41	112	112	307	32,1	30,7	+ 2,5	4,4		
8	3	46	44	77	78	256	32,1	25,6	+ 3,3	20,3		
9	5	83	73	76	72	318	69,9	53,0	+14,5	24,2		
1	2	14	9	15	13	54	54,8	10,8	+ 6,7	80,2		
8	13	70	35	95	95	316	49,4	31,6	+ 2,7	36,1		
8	36	57	48	36	35	220	49,4	27,5	+ 3,3	44,4		
-	9	--	--	--	1	10	38,7	2,0	+ 0,9	94,9		
-	-	1	--	--	--	1	38,7	0,1	+ 0,4	99,9		
-	-	--	--	--	--	--	38,7	- -	+ - -	100,0		
9	15	83	32	61	63	263	49,4	29,2	+ 4,1	40,9		
5	40	17	13	18	19	112	49,4	11,2	+ 2,3	73,4		
3	21	1	1	7	24	57	38,3	5,7	+ 1,2	81,2		
-	4	--	2	--	2	8	38,3	0,8	+ 0,3	98,0		
-	-	--	--	--	--	--	32,1	- -	+ - -	100,0		

T a b e l l e III

Übersicht über die therapeutische Wirksamkeit schistosomizider
natalensis

Versuch Nr.	Präparat	Dosis mg/kg 5 x	Appl.	Anzahl Tiere bei Versuchs- Beginn	Tiere Ende	Eiaus- scheidung EpG	Reduktion %
6	S 201- Hoechst	2400	sc.	10	5	--	100,0
79	Mirasan	10	p.o.	10	9	13	74,0
20		20	p.o.	10	10	22	79,5
21		40	p.o.	10	10	8	92,6
53		60	p.o.	10	7	--	100,0
80		80	p.o.	10	9	--	100,0
73	S 616- Hoechst	5	p.o.	10	10	--	100,0
38		10	p.o.	10	7	--	100,0
39		20	p.o.	10	10	--	100,0
40		40	p.o.	10	8	--	100,0
74		60	p.o.	10	9	--	100,0
45	S 683- Hoechst	5	p.o.	10	6	27	81,0
46		10	p.o.	10	8	5	96,5
47		20	p.o.	10	9	--	100,0
65		40	p.o.	10	10	--	100,0
68		60	p.o.	10	9	--	100,0

Substanzen bei der Schistosoma mansoni-Infektion der Mastomys
(Smith, 1834)

Anzahl der Würmer bei der Sektion				Durchschnitts- mFMW. Wirkung			
Leber	Pfortader	Mesenterial- venen	Total	Wurmbefall	in %		
♂♂ ♀♀	♂♂ ♀♀	♂♂ ♀♀	♂♂ ♀♀	Kontr. Beh.			
				Gruppe	Gruppe		
- -	-- --	-- --	--	38,7	--	±	100,0
4 12	83 96	128 127	450	63,8	50,0	± 4,9	21,7
1 10	17 33	26 41	128	41,4	12,8	± 2,5	69,1
1 4	2 28	3 12	50	41,4	5,0	± 2,2	88,0
- 30	-- --	1 8	39	68,5	5,5	± 0,5	92,0
- 8	-- --	1 2	11	63,8	1,2	± 0,4	98,2
6 69	-- 15	2 6	98	56,7	9,8	± 1,3	82,8
- 47	-- --	5 7	59	45,1	8,4	± 1,5	81,4
- 54	-- --	-- --	54	45,1	5,4	± 0,7	88,1
- 26	-- --	-- --	26	45,1	3,2	± 0,6	93,0
- 2	-- --	-- --	2	56,7	0,2	± 0,01	99,7
10 10	78 82	92 92	364	62,1	60,6	± 8,2	2,5
65 80	-- --	58 50	253	62,1	31,6	± 8,2	49,2
- 87	-- --	-- 7	94	62,1	10,4	± 1,5	83,3
- 29	-- --	-- 4	33	49,4	3,3	± 0,6	93,4
- 5	-- --	-- 1	6	69,9	0,6	± 0,04	99,2

T a b e l l e IV

Übersicht über die therapeutische Wirksamkeit schistosomizider
natalensis

Versuch Nr.	Präparat	Dosis mg/kg 5 x	Appl.	Anzahl Tiere bei Versuchs- Beginn Ende		Eiaus- scheidung EpG	Reduktion %
23	S 688- Hoechst	10	p.o.	10	7	52	--
24		20	p.o.	10	9	8	82,7
25		40	p.o.	10	9	--	100,0
52		60	p.o.	10	6	--	100,0
54	Niridazole	25	p.o.	10	9	3	98,2
12		50	p.o.	10	10	--	100,0
13		100	p.o.	10	9	--	100,0
14		200	p.o.	10	7	--	100,0
33	Dehydro- emetin	2	sc.	10	9	58	22,8
34		4	sc.	10	10	56	29,0
35		8	sc.	10	10	61	19,8
26	Bis-para- rosanilin- embonat	400	p.o.	10	6	51	--
27		800	p.o.	10	5	95	--
28		1200	p.o.	10	6	17	63,1

III. DISKUSSION UND VERGLEICHENDE BEURTEILUNG DER ERGEBNISSE

Das Ziel der vorliegenden Arbeit war es festzustellen, welche Stellung die "multimammate mouse" Mastomys natalensis als Modellendwirt für Schistosoma mansoni im Vergleich zur Albinomaus und zum Goldhamster in der experimentellen Chemotherapie einnimmt. Ein solcher Vergleich ist allerdings nur indirekt möglich, da keine eigenen Versuche mit Mäusen und Goldhamstern durchgeführt wurden. Trotzdem können gewisse Vergleiche über die Brauchbarkeit der einzelnen Versuchstiere angestellt werden, soweit in den einander gegenübergestellten Untersuchungen weitgehende Übereinstimmung in der Methodik besteht.

Es wäre nicht schwer, die Brauchbarkeit des hier zur Diskussion stehenden Versuchstieres Mastomys natalensis für die experimentelle Chemotherapie der Schistosomiasis festzulegen, wenn in diesem Forschungszweig allgemein anerkannte Standardmethoden zur Verfügung stehen und verwendet würden. Es bestehen jedoch so viele Abweichungen in der Infektionsmethode, der Anzahl der zur Infektion zu verwendenden Cercarien, dem Behandlungsbeginn, im Therapie-Schema sowie hinsichtlich der zu berücksichtigenden Kriterien bei der Auswertung der Versuche und bei der Beurteilung der Wirksamkeit der Präparate, daß eine vergleichende Beurteilung der Ergebnisse oft nicht möglich ist.

Die Einführung von Standardversuchsanordnungen und Prüfmethode auch in der experimentellen Chemotherapie der Schistosomiasis wäre daher von großem Nutzen und wür-

de einen Vergleich der Ergebnisse wesentlich erleichtern. Diese Notwendigkeit wurde in der Vergangenheit bereits von zahlreichen Autoren betont und durch entsprechende Vorschläge auch erhärtet (zusammenfassende Übersicht bei STANDEN, 1963 und PELLEGRINO und NAFTALE KATZ, 1968). Es dürften allerdings kaum Zweifel bestehen, daß man, bei der vielseitigen Fragestellung in der experimentellen Chemotherapie der Schistosomiasis, geeignete Antworten nicht nur von einer einzigen Versuchsanordnung erwarten kann.

In der vorliegenden Arbeit werden zur vergleichenden Gegenüberstellung der Ergebnisse hauptsächlich Untersuchungen von BERBERIAN et al. (1953, 1964, 1967a,b) und LÄMMLER (1964, 1968), LÄMMLER et al. (1968 b) herangezogen, da es im Rahmen dieser Problemstellung ansonsten an brauchbaren Vergleichsmöglichkeiten fehlt und hinsichtlich der Methodik zwischen der vorliegenden Arbeit und den Untersuchungen der genannten Autoren eine mehr oder weniger weitgehende Übereinstimmung besteht.

Die in der Vergangenheit durchgeführten chemotherapeutischen Forschungsarbeiten an mit Schistosoma mansoni infizierten Laboratoriumstieren zeigen, daß die Wirksamkeit neu entwickelter Präparate bei den verschiedenen Versuchstieren unterschiedlich ausfallen kann. Eine hohe schistosomizide Wirksamkeit im Mäuseversuch muß nicht unbedingt auch im Goldhamster- und Affenversuch reproduzierbar sein. Andererseits erlaubt die gute Wirkung eines Präparates im

Affenversuch, selbst in relativ niedrigen Dosierungen, noch keine Aussage hinsichtlich der beim infizierten Menschen zu erwartenden Wirksamkeit, wie das Beispiel von MIRACIL D deutlich gezeigt hat. LÄMMLER (1964) betonte deshalb, daß bei der Prüfung schistosomizider Substanzen weder auf Affen-, noch auf Goldhamster- und Mäuseversuche verzichtet werden kann.

Die unbefriedigenden Ergebnisse mit S 688-Hoechst (LÄMMLER, 1958, 1964) und MIRASAN (GÖNNERT, 1961) bei der klinischen Prüfung am Menschen und das völlige Versagen dieser Substanzen im Goldhamsterversuch, trotz hoher Wirksamkeit im Mäuseversuch, ließen bei LÄMMLER (1964) den Gedanken aufkommen, daß gerade die Wirksamkeit im Goldhamsterversuch ein wesentliches Merkmal schistosomizider Substanzen ist. Denn, sowohl die in der menschlichen Bilharzioetherapie verwendeten 3-wertigen Antimonpräparate Brechweinstein, FUADIN und TWSb-Friedheim (ASTIBAN) als auch MIRACIL D erwiesen sich in Goldhamsterversuchen deutlich, ja sogar besser wirksam als bei Mäusen. Nach Ansicht des Autors (LÄMMLER, 1968) wäre es aber zu spekulativ, ähnliche Verhältnisse von vornherein bei allen Verbindungsklassen zu erwarten.

Einleitend wurde bereits darauf hingewiesen, daß nicht alle drei bisher in der chemotherapeutischen Forschung verwendeten Laboratoriumstiere als Modellendwirte für Schistosoma mansoni gleich gut geeignet sind. Mäuse sind anspruchslose Versuchstiere, gut empfänglich für Schistosoma mansoni und vertragen einen Befall mit 20 bis 25

adulten Würmern relativ gut. Goldhamster sind für Schistosomen deutlich empfänglicher als Mäuse, sie besitzen aber weniger Widerstandskraft gegenüber diesen Helminthen, und die Sterblichkeitsrate ist insbesondere am Ende der Präpatenz ziemlich hoch. Affen sind teuer in der Anschaffung, anspruchsvoll in der Haltung und Fütterung und daher für Reihenversuche kaum geeignet. Die vorliegenden Untersuchungen sollten daher zeigen, inwieweit Mastomys natalensis günstige Eigenschaften anderer Versuchstiere in sich vereinigt und insgesamt als Modellendwirt für Schistosoma mansoni empfohlen werden kann.

Vergleichende Untersuchungen mit Brechweinstein bei Mäusen und Goldhamstern liegen u.a. von LÄMMLER (1964) vor. Der Autor konnte nach subkutaner Applikation einer Gesamtdosis von 60 mg/kg (20 mg/kg über drei Tage) keine 100%ige Wirkung gegen den Befall mit Schistosoma mansoni erzielen. Dagegen stellte sich bei Goldhamstern nach Verabreichung einer Gesamtdosis von nur 45 mg/kg (15 mg/kg über drei Tage) eine vollständige schistosomizide Wirkung ein. BRENER (1960) erzielte bei infizierten Mäusen durch intraperitoneale Applikation einer Gesamtdosis von 120 mg/kg (5 x 24 mg/kg) eine 90%ige Wirkung auf adulte Würmer. BERBERIAN und FREELE (1964) schließlich stellten fest, daß Brechweinstein nach intraperitonealer Applikation bei Goldhamstern 4 mal wirksamer ist als bei Mäusen. Mit einer Gesamtdosis von 125 mg/kg (5 x 25 mg/kg) konnten die Autoren bei Mäusen eine 64%ige Wirkung erzielen. Bei Goldhamstern dagegen genügte schon eine Gesamtdosis von 62,5 mg/kg (5 x 12,5 mg/kg) um zu einer 99%igen schistosomiziden

Wirkung zu gelangen.

Im Rahmen der eigenen Versuche bei infizierten Mastomys natalensis zeigte Brechweinstein nach Gesamtdosen von 25 (5 x 5) mg/kg und 50 (5 x 10) mg/kg Körpergewicht bei subkutaner Applikation keine schistosomizide Wirksamkeit, wobei der Durchschnittsbefall der behandelten Gruppen mit 48,3 und 48,0 Würmern sogar wesentlich höher lag als bei den Kontrolltieren mit 38,7 adulten Würmern. Trotzdem zeigte die bei der Sektion durchgeführte Kotuntersuchung (30 Tage nach Behandlungsbeginn) einen deutlichen Rückgang der Schistosomeneier pro Gramm Kot um 15,0 % bei 25 mg/kg und 85,0 % bei einer Gesamtdosis von 50 mg/kg.

Nach Verabreichung einer Gesamtdosis von 75 (5 x 15) mg/kg konnte eine Reduktion des Wurmbefalls im Vergleich zur Kontrolle von nur 10,1 % registriert werden, obgleich im Kot der Tiere keine Schistosomeneier mehr nachweisbar waren. Hier wird bereits eine deutliche Diskrepanz zwischen der zweifellos erwünschten hemmenden Wirkung des Präparates auf die Eilegetätigkeit des Weibchens und der im Vordergrund stehenden schistosomiziden Wirkung auf den Befall mit Würmern bei gleicher Dosis sichtbar. Ein ähnliches Wirkungsverhältnis konnte nur noch bei Niridazole beobachtet werden.

STOHLER und FREY (1964) konnten nach subkutaner Applikation von ASTIBAN-Säure in einer Gesamtdosis von 2500 mg/kg (5 x 500 mg/kg) bei Mäusen eine 81%ige abtötende Wirkung auf Würmer beobachten. Bei Goldhamstern betrug

die schistosomizide Wirkung nach einer subkutan applizierten Gesamtdosis von nur 300 mg/kg (5 x 60 mg/kg) bereits 98 %.

In den eigenen Versuchen mit ASTIBAN-Säure bei Schistosoma mansoni infizierten Mastomys natalensis konnte durch die subkutane Applikation einer Gesamtdosis von 2500 mg/kg (5 x 500 mg/kg) nur eine 80,2%ige Wirkung bzw. Reduktion des Wurmbefalls im Vergleich zu Kontrollen erreicht werden; gleichzeitig ging die Anzahl der Eier/g Kot um 88,1 % zurück. Eine Gesamtdosis von 3000 (5 x 600) mg/kg überlebten allerdings nur 2 von 10 Tieren, die deshalb bei der Auswertung nicht berücksichtigt werden konnten.

Die direkt vergleichbaren Resultate von STOHLER und FREY (1964) mit ASTIBAN-Säure zeigen, daß Behandlungsversuche mit diesem Präparat nur bei Goldhamstern günstigere Ergebnisse bringen als bei Mastomys natalensis.

Im Rahmen der eigenen Untersuchungen ist es mit den beiden Antimonpräparaten Brechweinstein und ASTIBAN-Säure bei subkutaner Applikation nicht gelungen, eine 95-100%ige schistosomizide Wirkung bei Mastomys zu erreichen. Mit beiden Verbindungen kann somit sowohl bei Mastomys als auch bei Mäusen keine 100%ige Heilwirkung erzielt werden.

Die vergleichende Betrachtung der Ergebnisse mit diesen beiden 3-wertigen Antimonpräparaten bei Schistosoma mansoni infizierten Mastomys, Mäusen und Goldhamstern läßt den Schluß zu, daß die Wirksamkeit beider Präparate bei Goldhamstern die günstigere ist.

Mit dem Kaliumsalz der ASTIBAN-Säure (TWSb-Friedheim) führte LÄMMLER (1964) bei Mäusen Untersuchungen durch. Eine subkutan verabreichte Gesamtdosis von 2400 mg/kg (3 x 800 mg/kg) reichte nicht aus, um eine 100%ige schistosomizide Wirkung zu erzielen. Bei Hamstern war jedoch bereits eine subkutan verabreichte Gesamtdosis von 1050 mg/kg (3 x 350 mg/kg) zur 100%igen Abtötung der Würmer ausreichend. BERBERIAN und FREELE (1964) behandelten Mäuse und Goldhamster intraperitoneal mit ASTIBAN. Mit einer Gesamtdosis von 1000 mg/kg (5 x 200 mg/kg) wurden bei Mäusen 25 % und bei Goldhamstern alle Würmer abgetötet. Das bedeutet, daß auch dieses Antimonpräparat, ähnlich dem Brechweinstein, bei Goldhamstern viermal wirksamer ist als bei Mäusen.

BRUCE et al. (1962) prüften die prophylaktische und therapeutische Wirkung von ASTIBAN gegen Schistosoma mansoni bei Mäusen und Affen (*Macaca irus*). Die Autoren stellten fest, daß das Präparat in einer Gesamtdosis von 500 mg/Affe (100 mg/Affe an 5 aufeinanderfolgenden Tagen verabreicht) eine günstige prophylaktische und therapeutische Wirkung besitzt. Bei Mäusen wurde dagegen nur eine relativ geringe Wirksamkeit des Präparates in Dosen von 150 mg/kg/Tag festgestellt, wobei die Gesamtdosis je Maus zwischen 35 mg in 7 Tagen bis 315 mg in 63 Tagen variierte.

Von größerem Interesse sind die Untersuchungsergebnisse mit den antimonfreien Verbindungen: MIRACIL D, MIRASAN, S 616-Hoechst, S 688-Hoechst und HYCANTHONE.

Die Wirksamkeit von MIRACIL D wurde in der Vergangenheit in zahlreichen Versuchsreihen an verschiedenen Versuchstieren geprüft. KIKUTH und GÖNNERT (1948, 1949) gaben bei Affen als curative Dosis 2 x 20 mg/kg oder auch 2 x 10 mg/kg p.o. an. In Mäuseversuchen konnte dagegen erst mit Gesamtdosen zwischen 370-750 mg/kg eine Heilung erreicht werden. LÄMMLER (1964) fand bei Mäusen als Dos. cur. min. eine einmalige Dosis von 230 mg/kg und bei Goldhamstern eine Gesamtdosis von 420 mg/kg (3 x 140 mg/kg). WATSON et al. (1948) haben bereits mit einer oral applizierten Gesamtdosis von 200 bis 250 mg/kg (5 x 40-50 mg/kg) bei Mäusen eine Heilung erzielen können. OKPALA (1959) beobachtete bei Goldhamstern mit insgesamt 625 mg/kg (10 x 62,5 mg/kg) eine über 95%ige schistosomizide Wirkung. BERBERIAN et al. (1953, 1967) prüften unter anderem auch die Wirksamkeit von MIRACIL D. Bei Mäusen wurde mit einer oralen Gesamtdosis von 500 mg/kg (5 x 100 mg/kg) eine 96,5%ige und mit 750 mg/kg (5 x 150 mg/kg) eine 100%ige Wirkung gegen den Befall mit Schistosoma mansoni erzielt. In der gleichen Arbeit untersuchten BERBERIAN et al. (1967a) auch die schistosomizide Wirkung von MIRACIL D bei Goldhamstern. Dabei gelang es ihnen nachzuweisen, daß nach oraler Applikation einer Gesamtdosis von 250 mg/kg (5 x 50 mg/kg) eine 94,1%ige und von 500 mg/kg (5 x 100 mg/kg) eine 100%ige schistosomizide Wirkung erzielt werden kann.

Aus den eigenen Untersuchungen mit MIRACIL D bei Schistosoma mansoni infizierten Mastomys geht hervor, daß das

Präparat auch bei diesem Versuchstier eine gute Wirksamkeit besitzt. Mit einer Gesamtdosis von 400 mg/kg (5 x 80 mg/kg) wurde eine 100%ige schistosomizide Wirkung erzielt. Nach Verabreichung von 200 mg/kg (5 x 40 mg/kg) betrug der schistosomizide Effekt noch 94,9 %, und die Eiausscheidung im Kot konnte völlig beseitigt werden.

Eine vergleichende Betrachtung der Behandlungsergebnisse mit MIRACIL D bei Mastomys, Maus und Goldhamster zeigt, daß die Wirksamkeit des Präparats bei den verschiedenen Versuchstieren recht unterschiedlich ist. Die Ursache hierfür kann sowohl an den verschiedenen Versuchstieren und einer unterschiedlichen Metabolisierung der Substanz als auch in einer unterschiedlichen Empfindlichkeit der jeweils verwendeten Parasitenstämme liegen (GÖNNERT und VOGEL, 1955).

Bei Mäusen variierte die zur Abheilung der Bilharziose notwendige Gesamtdosis zwischen 200 mg/kg (WATSON et al., 1948) und 1200 mg/kg (BERBERIAN et al., 1963). Einen mittleren Richtwert für die Wirksamkeit der Substanz dürften die Ergebnisse von LÄMMLER (1964) und BERBERIAN et al. (1967 a,b) darstellen, die mit Gesamtdosen von jeweils 1 x 230 mg/kg, 500 mg/kg (5 x 100 mg/kg) und 750 mg/kg (5 x 150 mg/kg) eine 96,5 bis 100%ige schistosomizide Wirkung erzielen konnten.

Die besten Ergebnisse bei Goldhamstern wurden von BERBERIAN et al. (1967) und LÄMMLER (1964) mitgeteilt, die mit MIRACIL D in Gesamtdosen von 250 mg/kg (5 x 50 mg/kg)

und 420 mg/kg (3 x 140 mg/kg) eine 94,1 bis 100%ige Abtötung der Würmer erreichen konnten.

Die eigenen experimentellen Therapieversuche zeigen, daß bei Mastomys mit einer MIRACIL D Gesamtdosis von 200 mg/kg (5 x 40 mg/kg) bzw. 400 mg/kg (5 x 80 mg/kg) eine 94,9 bzw. 100%ige schistosomizide Wirkung erzielt werden kann. Demnach ist die Wirksamkeit von MIRACIL D bei Mastomys besser als bei Mäusen und nach den Arbeiten von OKPALA (1959) und BERBERIAN et al. (1967 a,b) auch geringgradig besser als bei Goldhamstern.

Die Wirksamkeit von HYCANTHONE wurde bei Mäusen und Goldhamstern in verschiedenen Dosierungen von BERBERIAN et al. (1967) geprüft. Die Autoren betonen, daß HYCANTHONE (Base) in Goldhamstern 9 mal und in Mäusen 3 mal wirksamer sei als MIRACIL D. Das Präparat wurde in Einzeldosen an 5 aufeinanderfolgenden Tagen verabreicht. Mit Gesamtdosen von 31,25 mg/kg, 62,5 mg/kg, 250 mg/kg und 500 mg/kg wurde eine schistosomizide Wirkung von jeweils 7,6, 42,3, 81,5 und 92,9% bei Mäusen erreicht. Dagegen wurden bei Goldhamstern bereits mit Gesamtdosen von 31,25 und 62,5 mg/kg wurmabtötende Wirkungen von 94,5 und 100 % erreicht. PEL-LEGRINO (1967) erzielte bei Affen mit Gesamtdosen von 25 und 50 mg/kg (täglich 5 und 10 mg/kg über 5 Tage) einen curativen Effekt.

Die im Rahmen der vorliegenden Arbeit durchgeführten chemotherapeutischen Versuche mit HYCANTHONE (Base) zeigen, daß dieses Präparat, oral verabreicht, auch bei Masto-

mys eine bessere Wirkung gegen adulte Würmer von Schistosoma mansoni aufweist als MIRACIL D. Mit einer Gesamtdosis von 500 mg/kg (5 x 100 mg/kg) HYCANTHONE (Base) konnte der Wurmbefall vollständig beseitigt werden.

Bei einer oralen Gesamtdosis von 125 mg/kg (5 x 25 mg/kg) bzw. 250 mg/kg (5 x 50mg/kg) war noch eine 81,2 bzw. 98%ige schistosomizide Wirkung zu verzeichnen. Überdies war die Wirkung des Präparats auch in niedrigeren Dosierungen noch beachtlich.

Bei vergleichender Beurteilung der experimentell-chemotherapeutischen Versuche mit HYCANTHONE ist klar ersichtlich, daß die Wirksamkeit dieses Anthelminthikums gegen Schistosoma mansoni im Affen- und Goldhamster Versuch am stärksten ist. Die unterschiedliche Wirksamkeit bei Mastomys und Maus wird besonders bei den niedrigeren Dosierungen deutlich. In Versuchen an infizierten Mastomys mit Gesamtdosen von 31,25 und 62,5 mg/kg betrug die schistosomizide Wirkung jeweils 40,9 und 73,4 %. Dieses Ergebnis zeigt somit, insbesondere bei niedrigeren Dosierungen im Mastomys-Versuch, eine deutlich bessere Wirksamkeit als im Mäuseversuch.

KIKUTH und GÖNNERT (1949) und GÖNNERT (1955) befaßten sich eingehend mit dem Wirkungsmechanismus von MIRACIL D. GÖNNERT (1955) wies darauf hin, daß Schistosoma mansoni-Weibchen oftmals auch nach hohen Dosen des Präparates überleben. Diese Weibchen sind auf 3-5 mm zusammengeschrumpft und gleichen infantilen Parasiten kurz vor Ein-

tritt der Geschlechtsreife.

In den eigenen Versuchen an mit Schistosoma mansonii infizierten Mastomys trat diese Erscheinung bei der Behandlung mit MIRACIL D in größerem Umfang nicht auf. Besonders auffallend war jedoch, daß sowohl nach Behandlung mit MIRASAN als auch mit S 616-Hoechst, S 683-Hoechst und S 688-Hoechst in hohen Dosen das Sektionsbild von diesen "infantilen" Weibchen beherrscht wurde. In welcher Weise solche verjüngten Weibchen die Ergebnisse therapeutischer Behandlungsversuche beeinflussen können, zeigt das Beispiel von S 616-Hoechst und S 683-Hoechst. Bei beiden Anthelminthika wurde im Mastomys-Versuch mit Gesamtdosen von 100 mg/kg (5 x 20 mg/kg) eine über 80%ige schistosomizide Wirkung erzielt. Doch selbst mit der dreifachen Dosis von 300 mg/kg (5 x 60 mg/kg) war es noch nicht möglich, eine vollständige Abtötung der weiblichen Würmer zu erreichen.

Derselbe Effekt konnte in den eigenen Versuchen auch bei MIRASAN beobachtet werden. Durch eine Gesamtdosis von 200 mg/kg (5 x 40 mg/kg) wurden bereits 88,0 % der Würmer abgetötet, trotzdem konnten auch mit der doppelten Dosis von 400 mg/kg (5 x 80 mg/kg) bei 98,2%iger Wirkung nicht alle weiblichen Würmer abgetötet werden. LÄMMLER (1964) erreichte mit einer einmaligen Dosis von 250 mg/kg MIRASAN bei Mäusen eine 100%ige Wirkung.

Die eigenen Versuchsergebnisse mit den MIRASAN-ähnlichen Verbindungen S 616-Hoechst, S 683-Hoechst und S 688-

Hoechst zeigen, daß diese Präparate zwar auch bei Mastomys eine gute Wirksamkeit besitzen, bei Mäusen jedoch eine wesentlich niedrigere Dosierung ausreicht, um zu einer 100%igen curativen Wirkung zu gelangen. LÄMMLER (1964) konnte bei Mäusen mit den Präparaten S 616-Hoechst, S 683-Hoechst und S 688-Hoechst bereits durch einmalige Dosen von jeweils 30 mg/kg, 20 mg/kg und 60 mg/kg den Schistosoma mansoni-Befall völlig beseitigen. LUTTERMOSEER et al. (1960) konnten mit S 688-Hoechst in einer Dosis von 75 mg/kg einen 98,2%igen Rückgang der Wurmbürde bei Mäusen erreichen. Im gleichen Versuch wurde bei Affen erst mit einer schon toxischen Gesamtdosis von 1250 mg/kg (5 Tage lang 250 mg/kg/Tag) eine befriedigende Wirkung erzielt.

Im Rahmen der vorliegenden Untersuchungen konnte bei Schistosoma mansoni infizierten Mastomys nach Applikation der Präparate S 616-Hoechst, S 683-Hoechst und S 688-Hoechst nur mit einer oralen Gesamtdosis von mindestens 300 mg/kg (5 x 60 mg/kg) eine Wirkung von mehr als 99 % beobachtet werden.

Diese Ergebnisse sind insofern besonders interessant, als sich die genannten Präparate, trotz ausgezeichneter Wirksamkeit bei Mäusen, bei Goldhamstern völlig und bei Affen mehr oder weniger unwirksam erwiesen (GÖNNERT, 1961; LÄMMLER, 1964). Betrachtet man unter diesem Gesichtspunkt die Behandlungsergebnisse im Mastomys-Versuch, so wird deutlich, daß die Wirksamkeit dieser Verbindungen in der vorliegenden Versuchsreihe wesentlich schlechter zu beurteilen ist als im Mäuseversuch.

Es ist weiterhin auffallend, daß alle Thioxanthone und MIRASAN-Analoga im Mäuseversuch gegen Schistosoma mansoni eine recht unterschiedliche Wirkung besitzen. HYCANTHONE erwies sich 3 mal aktiver als MIRACIL D, S 683-Hoechst 3 mal aktiver als S 688-Hoechst und mehr als 10 mal wirksamer als MIRASAN. In Goldhamsterversuchen war HYCANTHONE 9 mal wirksamer als MIRACIL D. Dagegen ist die schistosomizide Wirkung der erwähnten Präparate bei Mastomys recht einheitlich. Zur Erzielung einer 98 bis 100%igen schistosomiziden Wirksamkeit ist im Mastomys-Versuch bei allen Verbindungen eine orale Gesamtdosis zwischen 250 und 400 mg/kg ausreichend.

Die Versuchsergebnisse mit Niridazole (AMBILHAR) im Mastomys-Versuch zeigen, daß dieses Präparat auch hier eine ausgezeichnete hemmende Wirkung auf die Eilegetätigkeit der Weibchen von Schistosoma mansoni besitzt. Nach oraler Verabreichung einer Gesamtdosis von 125 mg/kg (5 x 25 mg/kg) wurde zwar noch kein schistosomizider Effekt beobachtet, trotzdem aber wurde die Zahl der Eier pro Gramm Kot im Vergleich zu den unbehandelten Kontrolltieren um 98,2 % reduziert. Erst nach Applikation einer Gesamtdosis von 500 mg/kg (5 x 100 mg/kg) konnten bei der Sektion weder lebende Würmer noch Eier im Kot gefunden werden.

LAMBERT (1964) und LAMBERT et al. (1964) erzielten in Mäuseversuchen mit Niridazole in einer Gesamtdosis von 500 bis 1000 mg/kg (5 x 100-200 mg/kg) eine totale schistosomizide Wirkung. Diese Ergebnisse, verglichen mit den

eigenen Resultaten bei Mastomys, zeigen, daß Niridazole in Mäuse- und Mastomys-Versuchen annähernd dieselbe Wirksamkeit besitzt. Vielleicht ist der schistosomizide Effekt dieses Präparates bei Mastomys noch ein wenig besser. Allerdings hatten mehrere Tiere bei einer Gesamtdosis von 1000 mg/kg (200 mg/kg/Tag an 5 aufeinanderfolgenden Tagen) in den letzten Behandlungstagen stark verklebte Augen. Drei der Tiere, die diese Symptome zeigten, starben 5 bis 6 Tage nach Behandlungsbeginn. Es ist wahrscheinlich, daß es sich hierbei bereits um einen toxischen Effekt von Niridazole gehandelt hat. Bei Menschen ist Konjunktivitis eine häufig beobachtete Nebenwirkung der Niridazole-Therapie (MOHR und ROTH, 1968).

Die bisher besprochenen wichtigsten Ergebnisse der chemotherapeutischen Untersuchungen zeigen, daß die mit Schistosoma mansoni infizierte Mastomys hinsichtlich der Wirksamkeit schistosomizider Substanzen im wesentlichen einen Platz zwischen Maus und Goldhamster einnimmt. Mit den 3-wertigen Antimonpräparaten Brechweinstein und ASTIBAN-Säure ist weder im Mastomys- noch im Mäuseversuch eine befriedigende Heilwirkung zu erzielen. Die Wirkung der untersuchten Thioxanthon-Derivate ist unterschiedlich. Das Präparat MIRACIL D, welches sich auch bei der Chemotherapie der menschlichen Bilharziose bewährt hat, wirkt bei infizierten Mastomys besser als bei Mäusen, etwa gleichartig wie bei Goldhamstern, aber schlechter als bei Affen. MIRASAN und die hier geprüften Derivate (S 616, S 683 und S 688), die bei infizierten Goldhamstern keine schistosomizide

Wirkung erkennen ließen, zeigen bei Mastomys im Vergleich zu Mäusen eine wesentlich schlechtere Wirksamkeit. Diese Verbindungen (MIRASAN, S 688) haben sich auch bei Schistosoma mansoni infizierten Affen und in klinischen Versuchen am Menschen als unbefriedigend wirksam erwiesen. Die Wirkung von Niridazole scheint bei Mastomys und Mäusen fast dieselbe zu sein. HYCANTHONE (Base) erwies sich im Mastomys-Versuch geringgradig wirksamer.

Das Präparat S 201-Hoechst zeigte im Mastomys-Versuch in einem bei Schistosoma mansoni infizierten Goldhamstern curativen Dosenbereich (LÄMMLER, 1964, 1968) eine 100%ige schistosomizide Wirksamkeit. Die im Mäuse-, Goldhamster- und Affenversuch sowie bei der klinischen Prüfung am Menschen festgestellte Wirksamkeit des Präparates konnte somit auch im Mastomys-Versuch bestätigt werden.

Bis-pararosanilin-embonat (TAC) bewirkte in der höchsten hier angewendeten oralen Gesamtdosis von 6000 mg/kg (5 x 1200) nur eine geringe Reduktion der Eiausscheidung im Kot.

Zusammenfassend kann auf Grund der vorliegenden Untersuchungen festgestellt werden, daß die Schistosoma mansoni-Infektion der Mastomys natalensis als Screening-Modell für chemotherapeutische Untersuchungen hervorragend geeignet ist, obgleich die bei der menschlichen Bilharziose als unwirksam erkannten Präparate MIRASAN und S 688-Hoechst sowie zwei analoge Derivate (S 616, S 683) im Mastomys-Versuch in höheren Dosen Wirkung gezeigt haben. Wie aus

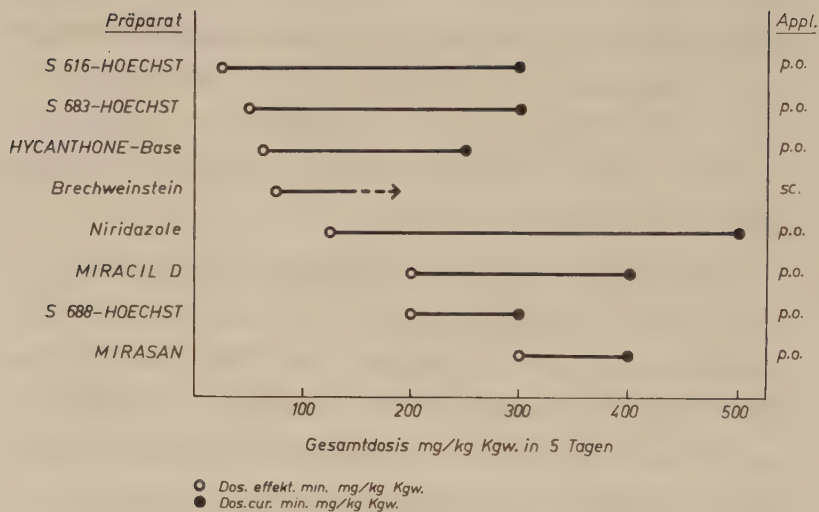


Abb. 2: Darstellung der Wirksamkeit schistosomizider Substanzen gegen Schistosoma mansoni in Mastomys natalensis (Smith, 1934)

Abbildung 2 und Tabelle V hervorgeht, kann unter den geprüften bei der menschlichen Bilharziose bei oraler Applikation wirksamen Verbindungen HYCANTHONE als die wirksamste Substanz angesehen werden. Trotz dieser günstigen Ergebnisse dürfte aber auch der Mastomys-Versuch die präklinische Prüfung einer neuentwickelten schistosomiziden Substanz im Affen- und evtl. auch im Goldhamster Versuch nicht ersetzen.

Im Rahmen der eigenen Untersuchungen wurden annähernd 1000 Mastomys mit Schistosoma mansoni infiziert und der

Infektionserfolg bei 161 Kontrolltieren bis 13 Wochen post infectionem verfolgt.

Hinsichtlich einer vergleichenden Beurteilung des Empfänglichkeitsgrades von Mäusen, Goldhamstern, Affen und Mastomys natalensis für Schistosoma mansonii ist es notwendig, einige wichtige Faktoren zu berücksichtigen. Hierbei seien nur erwähnt das Verhältnis zwischen der Anzahl der verabreichten Cercarien und der wiedergewonnenen adulten Würmer, die Anzahl der Würmer in einem Tier, verglichen mit dessen Gewicht, oder die Überlebensrate bei einem Befall mit eiausscheidenden adulten Schistosomen über längere Zeit. Die Verschiedenheit der Infektionsmethoden sowie der Parasiten- und Versuchstierstämme macht es allerdings auch hier nicht leicht, Vergleiche aufzustellen.

Bei den 141 infizierten Kontrolltieren, die im Rahmen der eigenen Versuche ausgewertet wurden, betrug der Durchschnittsbefall 90 Tage post infectionem 50,8 adulte Würmer, nach subkutaner Infektion von 100 Cercarien je Mastomys. Diese Ergebnisse bestätigen und übertreffen sogar teilweise die Resultate von SMITHERS und TERRY (1965) und TEXDORF (1967), die nach Infektion mit 100 Cercarien bei Mastomys eine Befallsstärke mit adulten Würmern um 45 % ermittelten. Eine der Gründe für die etwas besseren eigenen Infektionsergebnisse könnten vielleicht in einer in- zwischen besseren Adaption des Parasiten an den Endwirt begründet sein.

Bei mit Schistosoma mansonii infizierten Albino-Mäusen

kann man auf Grund der Untersuchungen von KIKUTH und GÖNERT (1949), STANDEN (1949), STIREWALT et al. (1951), DE GRIMALDO und KERSHAW (1965) und SMITHERS und TERRY (1965) nach einer Infektion von 100 bis 300 Cercarien je Maus im allgemeinen mit einer Ansitzrate von 20 bis 30 % rechnen.

Bei Goldhamstern betrug nach Arbeiten von STIREWALT et al. (1951) und TEXDORF (1967) die Ansitzrate je Hamster 32,9 und 31,1 %, nach einer Infektion mit 100 Cercarien. Diese Ergebnisse müssen als optimal bezeichnet werden, da OKPALA (1959), LÄMMLER (1964) sowie BERBERIAN und FREELE (1964) bei Screening-Kontrolltieren wesentlich schlechtere Ansitzraten ermittelten.

Die Sterblichkeitsrate betrug in den eigenen Versuchen mit Mastomys bei über 950 infizierten Tieren 13 % vom 1. bis 60. Tag p.i. und bei 161 Kontrolltieren 20,4 % vom 61. bis 90. Tag p.i. Dies entspricht einer Gesamtsterblichkeitsrate von etwa 33 % vom 1. bis zum 90. Tag p.i.

TEXDORF (1967) gibt für Mastomys, Mäuse und Goldhamster ein Verhältnis der Sterblichkeitsrate von 4:6:8 an. Der Autor macht auf den starken Durchfall aufmerksam, unter dem besonders Goldhamster nach Ablauf der Präpatenz litten. Diese Beobachtung bestätigt die Ergebnisse von STIREWALT et al. (1951), die bei einer relativ hohen Ansitzrate bei Goldhamstern eine größere Hinfälligkeit und Sterblichkeit registrierten. In den chemotherapeutischen Untersuchungen von OKPALA (1959) mit Schistosoma mansoni infizierten Goldhamstern starben 88 bis 100 % der Kontrolltiere. Der Autor

wertete sogar die geringere Sterblichkeitsrate der behandelten Tiere als einen Maßstab für die Wirksamkeit der Präparate. Im Hinblick auf die hohe Ansitzrate muß daher die beobachtete Sterblichkeitsrate bei Mastomys als äußerst günstig angesehen werden.

Nach mehrjähriger Züchtung und Versuchen an über 10000 Mastomys am Gießener Parasitologischen Institut kann überdies festgestellt werden, daß, nach anfänglichen Schwierigkeiten, heute weder die Züchtung noch die Haltung und Behandlung der Tiere Schwierigkeiten bereiten.

Nach unserer Auffassung stellt Mastomys natalensis, unter Berücksichtigung der wichtigsten Kriterien wie z.B. Ansitzrate, Sterblichkeit, Größe des Tieres und Wirtschaftlichkeit, einen hervorragenden, wenn nicht den besten der bisher bekannten experimentellen Nagetier-Endwirte für Schistosoma mansoni dar. Die verhältnismäßig große Zahl von adulten Würmern pro Mastomys erlaubt in chemotherapeutischen Reihenversuchen eine exakte Auswertung und Beurteilung der Wirksamkeit der zu prüfenden Präparate. Die Schistosoma mansoni-Infektion der Mastomys natalensis kann unter Verwendung der gleichen Technik weiterhin zur Prüfung der prophylaktischen und protektiven Wirksamkeit chemischer Verbindungen herangezogen werden und dürfte außerdem für die Anwendung der Oogram-Technik (PELLEGPINO und NAFTALE KATZ, 1968) geeignet sein. Hinsichtlich der Aussagefähigkeit im chemotherapeutischen Versuch ist allerdings zu berücksichtigen, daß sich in diesem Modell, wenn auch erst

in wesentlich höheren Dosierungen, auch Substanzen als wirksam erwiesen haben (MIRASAN, S 688), bei welchen in klinischen Untersuchungen am Menschen keine schistosomizide Aktivität nachgewiesen werden konnte.

T a b e l l e V

Übersicht über die chemotherapeutische Wirksamkeit
schistosomizider Substanzen an der Schistosoma mansoni-
Infektion der Mastomys natalensis (Smith, 1834)

Präparat	Appl.	Dos.cur.min. ¹⁾ mg/kg Kgw.	Dos.effekt.min. ²⁾ mg/kg Kgw.
Brechweinstein	sc.	> 5 x 30	5 x 15
ASTIBAN-Säure	sc.	> 5 x 500	> 5 x 500
MIRACIL D	p.o.	5 x 80	5 x 40
HYCANTHONE-Base	p.o.	5 x 50	5 x 12,5
MIRASAN	p.o.	5 x 80	5 x 60
S 616-Hoechst	p.o.	5 x 60	5 x 5
S 683-Hoechst	p.o.	5 x 60	5 x 10
S 688-Hoechst	p.o.	5 x 60	5 x 40
Niridazole	p.o.	5 x 100	5 x 25
Dehydroemetin	sc.	keine Wirkung	geringe Wirkung
Bis-pararosanilin- embonat	p.o.	keine Wirkung	> 5 x 1500

^{1), 2)} siehe Erläuterung unter II. A 3 c

IV. ZUSAMMENFASSUNG

Im Rahmen der vorliegenden Versuche wurden mit 12 bekannten schistosomiziden Präparaten Behandlungsversuche an mit Schistosoma mansoni infizierten Mastomys natalensis durchgeführt. Im einzelnen wurden die Antimonpräparate Brechweinstein und ASTIBAN-Säure, sowie die antimonfreien Verbindungen MIRACIL D, HYCANTHONE (Base), MIRASAN, S 616-Hoechst, S 683-Hoechst, S 688-Hoechst, S 201-Hoechst, Niridazole, Bis-pararosanilin-embonat (TAC) und Dehydroemetin untersucht.

Die Ergebnisse wurden mit entsprechenden bisher veröffentlichten Befunden bei der Schistosoma mansoni-Infektion der Maus und des Goldhamsters verglichen.

Die Versuchsergebnisse zeigen, daß mit den beiden Antimonpräparaten Brechweinstein und ASTIBAN-Säure in Mastomys-Versuchen ebenso wie in Mäuseversuchen keine befriedigende Wirkung gegen Schistosoma mansoni zu erzielen ist.

Die Wirkung der untersuchten Thioxanthon-Derivate MIRACIL D und HYCANTHONE war in den Mastomys-Versuchen besser als in Mäuseversuchen, dagegen gleichartig (MIRACIL D) bzw. schlechter (HYCANTHONE) wirksam als in Goldhamster-versuchen.

MIRASAN und die drei analogen Derivate S 616-Hoechst, S 683-Hoechst und S 688-Hoechst, die in Goldhamsterversuchen keine Wirkung zeigten und sich auch bei Affen sowie bei klinischen Versuchen an mit Schistosoma mansoni infizierten Menschen (MIRASAN, S 688) als unbefriedigend wirksam erwiesen haben, zeigten in Mastomys einen weit schlechteren schistosomiziden Effekt als in Mäusen. Die Wirksamkeit von S 201-Hoechst konnte auch in Mastomys-Versuchen bestätigt werden.

Niridazole wirkt gegen Schistosoma mansoni etwa im glei-

chen Dosenbereich wie bei Mäusen. Im Falle von Bis-para-rosanilin-embonat und Dehydroemetin konnte in den angewandten Dosen nur ein geringer Rückgang der Schistosoma mansonii-Eiausscheidung im Kot festgestellt werden.

Auf die hervorragende Eignung von Mastomys natalensis als Modell-Endwirt für Schistosoma mansonii wird hingewiesen.

Summary

In the experiments presented Mastomys natalensis infected with Schistosoma mansoni were treated with twelve compounds known for their schistosomicidal effect.

In particular the antimony compounds tartar emetic and antimony dimercaptosuccinic acid as well as the antimony-free compounds MIRACIL D, HYCANTHONE (base), MIRASAN, S 616-Hoechst, S 683-Hoechst, S 688-Hoechst, Niridazole, tris (p-aminophenyl) carbonium (TAC) and Dehydroemetine were examined.

The results were compared with publications dealing with the infection of mouse and golden hamster by Schistosoma mansoni.

The two antimony compounds tartar emetic and antimony dimercaptosuccinic acid exert no satisfactory effect against Schistosoma mansoni in Mastomys as well as reported for experiments with mice.

MIRACIL D and HYCANTHONE, compounds derived from thioxanthone were more effective in experiments with Mastomys than in those with mice. However, the two compounds were equally (MIRACIL D) or worse (HYCANTHONE) effective than in experiments with golden hamsters.

The schistosomicidal effect of MIRASAN and the three analogous derivatives S 616-Hoechst, S 683-Hoechst and S 688-Hoechst, ineffective in experiments with golden hamsters and also unsatisfactorily effective in experiments with monkeys as well as in clinical investigations in men (MIRASAN, S 688) was much worse in Mastomys than in mice. The efficiency of S 201-Hoechst against this parasite could also be confirmed in experiments with Mastomys.

Niridazole was efficient against S. mansoni in about the same quantities as in the case of mice.

In the doses applied tris (p-aminophenyl) carbonium (TAC) and Dehydroemetine reduced only insignificantly the egg output of Schistosoma mansoni in the faeces.

The excellent qualification of Mastomys natalensis as experimental final-host for Schistosoma mansoni is pointed out.

V. LITERATURVERZEICHNIS

- Backlund, H.O.: En Kommensal sour äter sitt värddjurs
parasites.
Fauna o. flora. 44 (1949), 38
- Berberian, D.A. and H.W. Freele: Chemotherapeutic effect
of antischistosomal drugs in experimentally
induced Schistosoma mansoni infections in Swiss
mice and Syrian hamsters.
J. Parasit. 50 (1964), 435
- Berberian, D.A., E.W. Dennis and H.W. Freele: Chemotherapy
of experimental Schistosoma mansoni infection in
Swiss mice.
Vemes Congrès Internationaux de Medicine Tropi-
cal et du Paludisme (1953)
- Berberian, D.A., H.W. Freele, D. Rosi, E.W. Dennis and
S. Archer: A comparison of oral und parenteral activity
of Hycanthone and Lucanthone in experimental in-
fections with Schistosoma mansoni.
Amer.J. trop. Med. Hyg. 16 (1967 a), 487
- Berberian, D.A., H.W. Freele, D. Rosi, E.W. Dennis and
S. Archer: Schistosomicidal activity of Lucanthone hydro-
chloride, Hycanthone and their metabolites in
mice and hamsters.
J. Parasit. 53 (1967 b), 306
- Boray, J.C.: Studies on the ecology of Lymnaea tomentosa,
the intermediate hosts of Fasciola hepatica.
Aust. J. Zool. 12 (1964), 217
- Brener, Z.: Chemotherapy of experimental schistosomiasis:
III. Comparative drug activity of some antimonial
compounds in mice experimentally infected with
Schistosoma mansoni.
Rev. Inst. trop. São Paulo 2 (1960), 244
- Bruce, J.I., E.H. Sadun and M.J. Schoenbechler: The prophylactic and curative activity of sodium antimony

- dimercaptosuccinate (TWSb) in experimental infections with Schistosoma mansoni.
Amer. J. trop. Med. Hyg. 11 (1962), 25
- Ching Liu: Diss. Hamburg, zit. n. Oesterlin, M.
Arch. Schiffs- u. Tropenhyg. 38 (1934), 433
- De Grimaldo, E.P. and W.E. Kreshaw: Results obtained by intensive exposure of white mice to Schistosoma mansoni infection.
Ann. trop. Med. Parasit. 55 (1961), 107
- Gönnert, R.: Schistosomiasis-Studien. III. Über die Einwirkungen von Miracil D auf Schistosoma mansoni im Mäuseversuch und die Verteilung des Pigmentes in der Wirtsleber.
Z. Tropenmed. Parasit. 3 (1955), 257
- Gönnert, R.: The structure-activity relationship in several schistosomicidal compounds.
Bull. Wld. Hlth. Org. 25 (1961), 702
- Gönnert, R. und H. Vogel: Über die Abhängigkeit des Therapieerfolges von Wirts- und Parasitenstamm bei der experimentellen Schistosomiasis.
Z. Tropenmed. Parasit. 6 (1955), 193
- Khalil, L.F.: On the capture and destruction of miracidia by Chetogaster limnaei (Oligochaeta).
J. Helminth. 35 (1961), 269
- Kikuth, W. and R. Gönnert: Experimental studies on the therapy of schistosomiasis.
Ann. trop. Med. Parasit. 42 (1948), 256
- Kikuth, W. und R. Gönnert: Experimentelle Untersuchungen und Erfahrungen mit dem neuen Schistosomiasismittel Miracil.
Z. Tropenmed. Parasit. 1 (1949), 234
- Lämmle, G.: Beiträge zur experimentellen Schistosomiasis. I. Mitteilung. Untersuchungen zur Chemoprophylaxe der Bilharziose.
Z. Tropenmed. Parasit. 9 (1958), 294

- Lämmler, G.: Die Auswertung von Wurmmitteln gegen Trematodenbefall in vivo-Versuchen an kleinen Laboratoriumstieren.
Proc. Symp. Wld. Ass. Advancement of Veterinary Parasitology on: The Evaluation of Anthelmintics.
Hannover, 1963
- Lämmler, G.: Die experimentelle Chemotherapie der Trematoden-Infektionen und ihre Problematik. I. und II. Teil.
Z. Tropenmed. Parasit. 15 (1964), 95, 338
- Lämmler, G.: Chemotherapy of Trematode Infections. In: Advances in Chemotherapy. Vol. 3 (1968).
Academic Press, London-New York
- Lämmler, G., E. Saupe und H. Herzog: Infektionsversuche mit der Baumwollrattenfilarie Litomosoides carinii bei Mastomys natalensis (Smith, 1834).
Z. Parasitenk. 30 (1968 a), 281
- Lämmler, G., H. Zahner und I. Texdorf: Infektionsversuche mit Darmnematoden, Cestoden und Trematoden bei Mastomys natalensis (Smith, 1834).
Z. Parasitenk. 31 (1968 b), 166
- Lambert, C.R.: Chemotherapy of experimental Schistosoma mansoni infections with a nitro-thiazole derivative, Ciba 32,644-Ba.
Ann. trop. Med. Parasit. 58 (1964), 292
- Lambert, C.R., M. Wilhelm, H. Striebel, F. Kradolfer und P. Schmidt: Eine neue gegen Bilharziose und Amoebiase wirksame Verbindung.
Experimenta 20 (1964), 255
- Luttermoser, G.W., J.I. Bruce and D.B. McMullen: The prophylactic and curative activity of 1-maleinyl-4-(3'-chloro-4'-methyl-phenyl)-piperazine (Hoechst S 688) in experimental schistosome infection.
Amer. J. trop. Med. Hyg. 9 (1960), 39

- Mauss, H., H. Kölling und R. Gönner: Studien zur Chemotherapie der Schistosomiasis.
Med. u. Chem. 5 (1956), 158
- Mohr, W. und C. Roth: Nebenwirkungen bei der Behandlung mit Nitrothiamidazole (Ambilhar).
Z. Tropenmed. Parasit. 19 (1968), 263
- Newton, W.L.: The establishment of a strain of Australorbis glabratus which combines albinism and high susceptibility to infection, with Schistosoma mansoni.
J. Parasit. 41 (1955), 526
- N.N.: Chemotherapy of Bilharziasis.
Wld. Hlth. Org. techn. Rep. Ser. 317 (1966)
- Oesterlin, M. und H. Krainick: Orientierende Versuche zur Chemotherapie der Helminthen.
Zbl. Bakt., I. Abt. Orig. 132 (1934), 222
- Okpala, I.: A new method of testing drugs in experimental Schistosomiasis mansoni in golden hamsters.
W. Afr. med. J. 8 (1959), 94
- Oliveri, L.J.: Infectivity of Schistosoma mansoni cercariae.
Amer. J. trop. Med. Hyg. 15 (1966), 882.
- Pellegrino, J. and J. Faria: The oogram method for the screening of drugs in Schistosomiasis mansoni.
Amer. J. trop. Med. Hyg. 14 (1965), 363
- Pellegrino, J. and N. Katz: Experimental chemotherapy of Schistosomiasis mansoni. In: Advances in Parasitology. Vol. 6 (1968), 233.
Academic Press, London-New York
- Pellegrino, J., N. Katz and J.F. Scherrer: Oogram studies with Hycanthon, a new antischistosomal agent.
J. Parasit. 53 (1967), 55
- Pitchford, R.J. and P.S. Visser: The role of naturally infected wild rodents in the epidemiology of

- schistosomiasis in the eastern Transvaal.
Trans. Roy. Soc. trop. Med. Hyg. 56 (1962), 2
- Schwetz, J.: Infection experimentale d'un rat de maison (Rattus rattus) et d'un rat sauvage (Mastomys coucha) par Schistosoma rodhaini.
Bull. Soc. Path. exot. 48 (1955), 180
- Smithers, S.R. and R.S. Terry: The infection of laboratory hosts with cercariae of Schistosoma mansoni and the recovery of the adult worms.
Parasitology 55 (1956), 695
- Standen, O.D.: Experimental schistosomiasis. II. Maintenance of Schistosoma mansoni in the laboratory, with some notes on experimental infection with Schistosoma haematobium.
Ann. trop. Med. Parasit. 43 (1949), 268
- Standen, O.D.: Chemotherapy of helminthic infections. In: Experimental Chemotherapy. Vol. 1 (1963), 701
Academic Press, New York
- Stirewalt, M.A., R.E. Kuntz and A.S. Evans: The relative susceptibility of the commonly used laboratory animals to infection by Schistosoma mansoni.
Amer. J. trop. Med. 31 (1951), 57
- Stohler, H.R. and J.R. Frey: Chemotherapy of experimental schistosomiasis mansoni: Prophylactic, protective and therapeutic activity of sodium antimony dimercaptosuccinate and antimony dimercaptosuccinic acid in mice and hamsters.
Ann. trop. Med. Parasit. 58 (1964), 280
- Texdorf, I.: Mastomys natalensis (Smith, 1834) und ihre Eignung als Endwirt für Trematoden im Vergleich zu anderen Laboratoriumstieren.
Vet. med. Diss. (1967) Giessen
- Watson, J.M., M. Abdel Azim and A. Halawani: Investigations on the antibilharzial action of Miracil D (Nilodin).

Trans. Roy. Soc. trop. Med. 42 (1948), 37

Zahner, H.: Infektionsversuche mit Darmnematoden und Cestoden bei *Mastomys natalensis* (Smith, 1834) im Vergleich zu anderen Laboratoriumstieren.
Vet. med. Diss. (1967) Giessen

Lebenslauf

Am 18.5.1937 wurde ich als Sohn des Arztes Dr. Gyözö Petrányi und seiner Ehefrau Ilona Petrányi geb. Hekler in Budapest (Ungarn) geboren.

Ab 1943 besuchte ich die Volksschule in Budapest und machte 1956 in der volkswirtschaftlichen Oberschule das Abitur.

Während des ungarischen Volksaufstandes im Herbst 1956 flüchtete ich nach Deutschland. Nach 7 Semestern Biologiestudium an der Würzburger Universität begann ich 1960 in Gießen Veterinärmedizin zu studieren. Die Tierärztliche Vorprüfung bestand ich 1962, die Tierärztliche Prüfung 1966.

Nach Beendigung der Veterinärpraktikantenzeit bei Herrn Dr. H. Lennartz in Bensberg/Köln erhielt ich eine Arbeitserlaubnis als Tierarzt.

Seit September 1967 bin ich im Institut für Parasitologie und Parasitäre Krankheiten der Tiere der Justus Liebig-Universität tätig.

Am 9. April 1969 habe ich die deutsche Staatsangehörigkeit erworben.

